

---

**Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der  
Fakultät für Chemie und Pharmazie der  
Ludwig-Maximilians-Universität München**



**Biologisch aktive Carbazol-Derivate**

von  
André Philipe Gehring  
aus  
Bad Kreuznach

2013

---

---

## **Erklärung**

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 7 der Promotionsordnung vom 28.11.2011 von Herrn Prof. Dr. Franz Bracher betreut.

## **Eidesstattliche Versicherung**

Diese Dissertation wurde eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, den 10.01.2013

---

André Gehring

Dissertation eingereicht am:	11.01.2013
1. Gutachter:	Prof. Dr. Franz Bracher
2. Gutachter:	Prof. Dr. Franz F. Paintner
Mündliche Prüfung am:	25.02.2013

---



---

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Franz Bracher für seine engagierte und stets wohlwollende Unterstützung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt auch den Mitgliedern der Prüfungskommission, insbesondere Herrn Prof. Dr. Franz Paintner für die freundliche Übernahme des Koreferats.

Ferner danke ich:

Herrn Prof. Dr. Jochen Herms, Alexander Daschner und Kamran Honarnejad am *Zentrum für Neuropathologie und Prionforschung* für die Durchführung des Calcium-, des  $\beta$ -Amyloid und des TMRM-Assays sowie die hervorragende Zusammenarbeit im Zuge der Patentierung neuer Tetrahydrocarbazolamine zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen.

Herrn Prof. Dr. Stefan Knapp, Oleg Fedorov und allen Mitarbeitern des *Structural Genomics Consortium* der *University of Oxford* für die Durchführung des Kinase-Screenings.

Frau PD Dr. Pradel und Selina Kern am Institut für Molekulare Biotechnologie der RWTH Aachen für die Durchführung des Malstat-Assays.

Herrn Dr. Lars Allmendinger und seinen Mitarbeiterinnen für die Durchführung NMR- und IR-spektroskopischer sowie massenspektrometrischer Messungen.

Frau Martina Stadler für die Durchführung des Agar-Diffusionstests und des MTT-Assays sowie für das Abwiegen unzähliger Substanzproben.

Allen aktuellen und ehemaligen Mitgliedern des Arbeitskreises für die stets gute Zusammenarbeit. Mein besonderer Dank gilt hierbei Herrn Matthias Wrobel für die Hilfe bei NMR-analytischen Fragestellungen sowie Herrn Christoph Müller für die Unterstützung bei der Bestimmung von HPLC-Reinheiten.

Meinen Laborkollegen Matthias Wrobel und Markus Luber möchte ich ganz besonders für die schöne und amüsante Zeit in C3.043 danken.

---

---

*...für meine Frau*

---

## Inhaltsverzeichnis

<b>A</b>	<b>Einleitung</b>	1
<b>1.</b>	<b>Proteinkinasen</b>	1
1.1.	Spezielle Kinasen	3
1.1.1.	Cdc2-like Kinasen (CLK)	3
1.1.2.	Provirus integration site for murine leukemia virus (PIM) Kinasen	4
1.2.	Kinase-Inhibitoren als Arzneistoffe	6
<b>2.</b>	<b>Morbus Alzheimer</b>	8
<b>B</b>	<b>Themenstellung und Syntheseplanung</b>	13
<b>1.</b>	<b>Themenstellung</b>	13
1.1.	Leitstruktur: Desaza-Annomontin	13
1.1.1.	Einführung eines Substituenten an Position 6	13
1.1.2.	Kombination mit Strukturmerkmalen des Bauerin C	14
1.1.3.	Variationen an Position 1	15
1.1.4.	Variationen am Desaza-Canthinon	15
1.2.	Leitstruktur: <i>N</i> <sup>1</sup> -Benzyl-6-brom-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -carbazol-1-amin..	16
1.2.1.	Variationen der Substituenten an Ring C	16
1.2.2.	<i>N</i> -Alkylierte Analoga	17
1.2.3.	Variationen der basischen Seitenkette	17
1.2.4.	Veränderung der Ringgröße des Ringes A	18
1.2.5.	Zielstruktur: Kombination der aktivsten Substituenten	19
<b>2.</b>	<b>Syntheseplanung</b>	20
<b>2.1.</b>	<b>Leitstruktur: Desaza-Annomontin</b>	20
2.1.1.	Einführung neuer Substituenten an Position 6	20

2.1.2. Kombination mit Strukturmerkmalen des Bauerin C.....	23
2.1.3. Variationen an Position 1.....	25
2.1.4. Variationen am Desaza-Canthin-4-on.....	26
<b>2.2. Leitstruktur: <i>N</i><sup>1</sup>-Benzyl-6-brom-2,3,4,9-tetrahydro-1<i>H</i>-carbazol-1-amin.....</b>	<b>28</b>
2.2.1. Variationen der Substituenten an Ring C.....	28
2.2.2. <i>N</i> -Alkylierte Analoga.....	28
2.2.3. Variationen der basischen Seitenkette.....	29
2.2.4. Veränderung der Ringgröße des Ringes A.....	31
2.2.5. Zielstruktur: Kombination der aktivsten Substituenten.....	32
<b>C Synthesen.....</b>	<b>33</b>
<b>1. Allgemeine Methoden zur Darstellung von Carbazolen.....</b>	<b>33</b>
1.1. Darstellung von Carbazolen durch Desoxygenierung von Nitro-biphenylen.....	33
1.2. Darstellung von Carbazolen aus Azidobiphenylen.....	34
1.3. Darstellung von Carbazolen durch Cyclisierung von 2,2'-Diaminobiphenylen.....	35
1.4. Darstellung von Carbazolen durch Cyclisierung von Arylhydrazonen....	36
1.5. Darstellung von Carbazolen durch diverse Anellierungsmethoden.....	37
1.5.1. Darstellung über Diels-Alder Reaktion.....	37
1.5.2. Graebe-Ullmann Synthese.....	38
1.5.3. Nenitzescu Carbazol Synthese.....	38
1.5.4. Synthese anellierter Carbazole nach Bucherer.....	39
1.5.5. Darstellung von Carbazolen durch oxidative Cyclisierung von Diaryl-aminen.....	39
1.5.6. Metall-vermittelte Darstellung von Carbazolen.....	41

<b>2.</b>	<b>Analoga von Desaza-Annomontin.....</b>	<b>43</b>
2.1.	Einführung von Substituenten an Position 6.....	43
2.1.1.	Synthese von 6-substituierten 2,3,4,9-Tetrahydro-1 <i>H</i> -carbazol-1-onen..	43
2.1.2.	Synthese von 6-Iod-9 <i>H</i> -carbazol-1-ol ( <b>23</b> ).....	44
2.2.	Neue Synthesewege zu 1-Acetylcarbazolen.....	46
2.3.	Exkurs: ( <i>E</i> )-6-Brom-2-ethyliden-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -carbazol-1-on ( <b>125</b> ).....	55
2.4.	Synthese von 6-Brom-2-desaza-Annomontin ( <b>130</b> ).....	57
2.5.	Kombination mit Strukturmerkmalen des Bauerin C.....	59
2.5.1.	Dichlor- und <i>N</i> -Methyl-Partialstruktur.....	59
2.5.2.	Analoga von 4-(7,8-Dichlor-9 <i>H</i> -carbazol-1-yl)pyrimidin-2-amin ( <b>34</b> ).....	61
2.6.	Variationen an Position 1 durch Palladium-katalysierte Kreuz- kupplungen.....	65
2.7.	Exkurs: 8 <i>H</i> -Indolo[3,2,1- <i>de</i> ]phenanthridine und 7 <i>H</i> -Thieno[3',2':4,5]- pyrido[3,2,1- <i>jk</i> ]carbazole.....	71
2.8.	Arylierung an Position 1 durch nucleophile Addition an Hetero- aromaten.....	76
2.9.	Variationen am Desaza-Canthin-4-on.....	79
2.9.1.	Desaza-Canthin-4-one mit Halogen-Substituenten an Ring C.....	81
2.9.2.	Desaza-Canthin-4-one mit Aryl- oder Heteroaryl-Substituenten an Position 5.....	81
<b>3.</b>	<b>Biologisch aktive Substanzen mit 2,3,4,9-Tetrahydro-1<i>H</i>-carbazol- 1-amin-Grundgerüst.....</b>	<b>87</b>
3.1.	Reduktive Aminierung.....	89
3.2.	Variation der Substituenten an Ring C.....	91
3.3.	<i>N</i> -Alkylierte Analog.....	93
3.4.	Variation der basischen Seitenkette.....	97

3.5.	Veränderung der Ringgröße des Ringes A.....	105
3.6.	Zielstruktur: Kombination der aktivsten Substituenten und letzte Variationen an Position 6.....	111
3.7.	Erste Betrachtungen zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen.....	117
<b>D</b>	<b>Biologische Testung</b> .....	121
<b>1.</b>	<b>Agar-Diffusions-Test</b> .....	121
1.1.	Testergebnisse.....	123
1.2.	Diskussion der Testergebnisse.....	130
<b>2.</b>	<b>MTT-Test</b> .....	133
2.1.	Testergebnisse.....	134
2.2.	Diskussion der Testergebnisse.....	136
<b>3.</b>	<b>SGC Oxford High Throughput Screening an Proteinkinasen</b> .....	138
3.1.	Testergebnisse.....	139
3.2.	Diskussion der Testergebnisse.....	144
<b>4.</b>	<b>Testungen am Zentrum für Neuropathologie und Prionforschung..</b>	146
4.1.	Testergebnisse.....	149
4.2.	Diskussion der Testergebnisse.....	154
<b>5.</b>	<b>Malstat-Testung</b> .....	159
5.1.	Testergebnisse.....	160
5.2.	Diskussion der Testergebnisse.....	161
<b>E</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	163
1.	Synthesen.....	164
2.	Biologische Testung.....	173
<b>F</b>	<b>Experimenteller Teil</b> .....	177
<b>1.</b>	<b>Geräte und Parameter</b> .....	177



<b>2. Beschreibung der Substanzen</b> .....	180
(±)- <i>N</i> <sup>1</sup> -Benzyl-6-brom-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -carbazol-1-amin– Hydrochlorid ( <b>13</b> ).....	180
(±)- <i>N</i> <sup>1</sup> -Benzyl-6-brom- <i>N</i> <sup>1</sup> -methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -carbazol-1- amin ( <b>15</b> ).....	182
(±)-6-Brom- <i>N</i> <sup>1</sup> -cyclohexyl-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -carbazol-1-amin ( <b>16</b> )... 1-(9 <i>H</i> -carbazol-1-yl)ethanon ( <b>21</b> ).....	184 186
6-Iod-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -carbazol-1-on ( <b>22</b> ).....	188
6-Iod-9 <i>H</i> -carbazol-1-ol ( <b>23</b> ).....	190
(±)-1-(1-Hydroxy-6-iod-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -carbazol-1-yl)ethanon ( <b>27</b> ).....	192
1-(6-Iod-9 <i>H</i> -carbazol-1-yl)ethanon ( <b>28</b> ).....	194
4-(7,8-Dichlor-9 <i>H</i> -carbazol-1-yl)pyrimidin-2-amin ( <b>34</b> ).....	196
1-(7,8-Dichlor-9 <i>H</i> -carbazol-1-yl)ethanon ( <b>35</b> ).....	198
(±)-1-(7,8-Dichlor-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -carbazol-1-yl)ethanon ( <b>111</b> ).....	198
1-(7,8-Dichlor-9-methyl-9 <i>H</i> -carbazol-1-yl)ethanon ( <b>36</b> ).....	201
4-(7,8-Dichlor-9-methyl-9 <i>H</i> -carbazol-1-yl)pyrimidin-2-amin ( <b>38</b> ).....	203
4-(9-Benzyl-7,8-dichlor-9 <i>H</i> -carbazol-1-yl)pyrimidin-2-amin ( <b>39</b> ).....	205
1-(Pyridin-2-yl)-9 <i>H</i> -carbazol ( <b>44</b> ).....	207
1-(Pyrimidin-4-yl)-9 <i>H</i> -carbazol ( <b>45</b> ).....	209
5-Iod-4 <i>H</i> -pyrido[3,2,1- <i>jk</i> ]carbazol-4-on ( <b>49</b> ).....	211
6-Brom-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -carbazol-1-on ( <b>52</b> ).....	213
6-Brom-9-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -carbazol-1-on ( <b>53</b> ).....	215
(±)- <i>N</i> <sup>1</sup> -Benzyl-6-brom-9-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -carbazol-1-amin ( <b>54</b> ).....	217
(±)- <i>N</i> <sup>1</sup> -(1-Benzylpiperidin-4-yl)-6-brom-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -carbazol- 1-amin ( <b>55</b> ).....	219

(±)- <i>N</i> <sup>1</sup> -[2-(1-Benzylpiperidin-4-yl)ethyl]-6-brom-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -carbazol-1-amin ( <b>56</b> ).....	221
(±)-6-Brom-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -carbazol-1-amin–Hydrochlorid ( <b>57</b> )	223
(±)-6-Brom- <i>N</i> <sup>1</sup> -(1-phenethylpiperidin-4-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -carbazol-1-amin ( <b>58</b> ).....	225
7-Brom-1,2-dihydrocyclopenta[b]indol-3(4 <i>H</i> )-on ( <b>59</b> ).....	227
2-Brom-7,8,9,10-tetrahydrocyclohepta[b]indol-6(5 <i>H</i> )-on ( <b>61</b> ).....	229
2,3,4,9-Tetrahydro-1 <i>H</i> -carbazol-1-on ( <b>103</b> ).....	231
7,8-Dichlor-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -carbazol-1-on ( <b>104</b> ).....	233
(±)-1-(1-Hydroxy-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -carbazol-1-yl)ethanon ( <b>106</b> ).....	235
(±)-1-(6-Brom-1-hydroxy-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -carbazol-1-yl)ethanon ( <b>107</b> ).....	237
(±)-1-(7,8-Dichlor-1-hydroxy-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -carbazol-1-yl)ethanon ( <b>108</b> ).....	239
1-(6-Brom-9 <i>H</i> -carbazol-1-yl)ethanon ( <b>109</b> ).....	241
(±)-1-(6-Brom-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -carbazol-1-yl)ethanon ( <b>110</b> ).....	241
6-Brom-2-ethyliden-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -carbazol-1-on ( <b>125</b> ).....	241
1-(6-Methoxy-3,4-dihydronaphthalin-1-yl)ethanon ( <b>113</b> ).....	245
1-(6-Methoxynaphthalin-1-yl)ethanon ( <b>114</b> ).....	247
1-(3,5-Dimethylphenyl)ethanon ( <b>115</b> ).....	249
1-(5-Isopropyl-2-methylphenyl)ethanon ( <b>118</b> ).....	251
(±)-2-Phenyl-2,3-dihydrochinolin-4(1 <i>H</i> )-on ( <b>119</b> ).....	253
4-(6-Brom-9 <i>H</i> -carbazol-1-yl)pyrimidin-2-amin ( <b>130</b> ).....	255
1-{6-Brom-9-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]-9 <i>H</i> -carbazol-1-yl}ethanon ( <b>132</b> ).....	257
4-{6-Brom-9-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]-9 <i>H</i> -carbazol-1-yl}pyrimidin-2-amin ( <b>134</b> ).....	259

1-(9-Benzyl-7,8-dichlor-9 <i>H</i> -carbazol-1-yl)ethanon ( <b>135</b> ).....	261
1-(7,8-Dichlor-9 <i>H</i> -carbazol-1-yl)hexan-1-on ( <b>136</b> ).....	263
1-(9-Butyl-7,8-dichlor-9 <i>H</i> -carbazol-1-yl)ethanon ( <b>137</b> ).....	265
1-( <i>m</i> -Tolyl)-9 <i>H</i> -carbazol ( <b>138</b> ).....	267
1-(Thiophen-2-yl)-9 <i>H</i> -carbazol ( <b>139</b> ).....	269
1-(Pyridin-3-yl)-9 <i>H</i> -carbazol ( <b>140</b> ).....	271
1-(4-Methoxyphenyl)-9 <i>H</i> -carbazol ( <b>141</b> ).....	273
4-(9 <i>H</i> -Carbazol-1-yl)benzonitril ( <b>142</b> ).....	275
<i>N</i> -(2-(9 <i>H</i> -Carbazol-1-yl)phenyl)acetamid ( <b>143</b> ).....	277
1-(1-Methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)-9 <i>H</i> -carbazol ( <b>144</b> ).....	279
1-[6-(Piperazin-1-yl)pyridin-3-yl]-9 <i>H</i> -carbazol ( <b>145</b> ).....	281
1-(2,3-Dichlorpyridin-4-yl)-9 <i>H</i> -carbazol ( <b>146</b> ).....	283
1-(Pyridin-4-yl)-9 <i>H</i> -carbazol ( <b>147</b> ).....	285
1-[2-(Piperazin-1-yl)pyridin-4-yl]-9 <i>H</i> -carbazol ( <b>148</b> ).....	287
8 <i>H</i> -Indolo[3,2,1- <i>de</i> ]phenanthridin-8-on ( <b>151</b> ).....	289
8 <i>H</i> -Indolo[3,2,1- <i>de</i> ]phenanthridin ( <b>152</b> ).....	289
7 <i>H</i> -Thieno[3',2':4,5]pyrido[3,2,1- <i>jk</i> ]carbazol-7-on ( <b>154</b> ).....	292
7 <i>H</i> -Thieno[3',2':4,5]pyrido[3,2,1- <i>jk</i> ]carbazol ( <b>155</b> ).....	292
8,9-Dichlor-4 <i>H</i> -pyrido[3,2,1- <i>jk</i> ]carbazol-4-on ( <b>163</b> ).....	295
10-Brom-4 <i>H</i> -pyrido[3,2,1- <i>jk</i> ]carbazol-4-on ( <b>164</b> ).....	297
5-Phenyl-4 <i>H</i> -pyrido[3,2,1- <i>jk</i> ]carbazol-4-on ( <b>165</b> ).....	299
5-(4-Methoxyphenyl)-4 <i>H</i> -pyrido[3,2,1- <i>jk</i> ]carbazol-4-on ( <b>166</b> ).....	301
4-(4-Oxo-4 <i>H</i> -pyrido[3,2,1- <i>jk</i> ]carbazol-5-yl)benzonitril ( <b>167</b> ).....	303
5-(4-chlorophenyl)-4 <i>H</i> -pyrido[3,2,1- <i>jk</i> ]carbazol-4-on ( <b>168</b> ).....	305

5-(pyridin-3-yl)-4 <i>H</i> -pyrido[3,2,1- <i>jk</i> ]carbazol-4-on ( <b>169</b> ).....	307
5-(Thiophen-2-yl)-4 <i>H</i> -pyrido[3,2,1- <i>jk</i> ]carbazol-4-on ( <b>170</b> ).....	309
5-(1-Methyl-1 <i>H</i> -pyrazol-5-yl)-4 <i>H</i> -pyrido[3,2,1- <i>jk</i> ]carbazol-4-on ( <b>171</b> ).....	311
5-(3-Aminophenyl)-4 <i>H</i> -pyrido[3,2,1- <i>jk</i> ]carbazol-4-on ( <b>172</b> ).....	313
<i>N</i> -[2-(4-Oxo-4 <i>H</i> -pyrido[3,2,1- <i>jk</i> ]carbazol-5-yl)phenyl]acetamid ( <b>173</b> ).....	315
5-(2,3-Dichloropyridin-4-yl)-4 <i>H</i> -pyrido[3,2,1- <i>jk</i> ]carbazol-4-on ( <b>174</b> ).....	317
5-[6-(Piperazin-1-yl)pyridin-3-yl]-4 <i>H</i> -pyrido[3,2,1- <i>jk</i> ]carbazol-4-on ( <b>175</b> )	319
(±)- <i>N</i> <sup>1</sup> -Benzyl-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -carbazol-1-amin–Hydrochlorid ( <b>176</b> ).....	321
(±)- <i>N</i> <sup>1</sup> -Benzyl-6-iod-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -carbazol-1-amin– Hydrochlorid ( <b>177</b> ).....	323
(±)- <i>N</i> <sup>1</sup> -Benzyl-7,8-dichlor-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -carbazol-1-amin– Hydrochlorid ( <b>178</b> ).....	325
2,2,9-Trimethyl-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -carbazol-1-on ( <b>179</b> ).....	327
(±)-6-Iod- <i>N</i> <sup>1</sup> -(1-phenethylpiperidin-4-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> - carbazol-1amin ( <b>180</b> ).....	329
(±)-2-Brom-7,8,9,10-tetrahydrocyclohepta[b]indol-6(5 <i>H</i> )-on ( <b>181</b> ).....	331
(±)- <i>N</i> <sup>1</sup> -(1-Benzylpiperidin-4-yl)-2-brom-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclo- hepta[b]indol-6-amin ( <b>182</b> ).....	333
(±)- <i>N</i> <sup>1</sup> -(1-Benzylpiperidin-4-yl)-6-(trifluormethyl)-2,3,4,9-tetrahydro- 1 <i>H</i> carbazol-1-amin ( <b>188</b> ).....	335
6-(Trifluormethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -carbazol-1-on ( <b>189</b> ).....	337
(±)-1-[(1-Benzylpiperidin-4-yl)amino]-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -carbazol- 6carbonitril ( <b>190</b> ).....	339
6-Chlor-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -carbazol-1-on ( <b>191</b> ).....	341
6-Fluor-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -carbazol-1-on ( <b>192</b> ).....	343
1-Oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -carbazol-6-carbonitril ( <b>193</b> ).....	345

(±)- <i>N</i> <sup>1</sup> -(1-Benzylpiperidin-4-yl)-6-iod-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -carbazol-1-amin ( <b>194</b> ).....	347
(±)- <i>N</i> <sup>1</sup> -(1-Benzylpiperidin-4-yl)-6-chlor-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -carbazol-1-amin ( <b>195</b> ).....	349
(±)- <i>N</i> <sup>1</sup> -(1-Benzylpiperidin-4-yl)-6-fluor-2,3,4,9-tetrahydro-1 <i>H</i> -carbazol-1-amin ( <b>196</b> ).....	351
1-{7,8-Dichlor-9-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]-9 <i>H</i> -carbazol-1-yl}ethanon ( <b>199</b> ).....	353
4-{7,8-Dichlor-9-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]-9 <i>H</i> -carbazol-1-yl}pyrimidin-2-amin ( <b>200</b> ).....	355
<b>3. Biologische Testmethoden</b> .....	357
3.1. Agar-Diffusionstest.....	357
3.2. MTT-Test.....	358
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	360
<b>Literaturverzeichnis</b> .....	362

---

## A Einleitung

### 1. Proteinkinasen

Die Gesamtheit aller menschlichen Kinasen, das humane Kinom, besteht aus 518 Kinasen<sup>1</sup>, welche anhand von Homologien in der Primärsequenz ihrer katalytischen Domäne in Hauptgruppen, Familien und Subfamilien unterteilt werden<sup>2</sup> (Abb. 1). Proteinkinasen sind Enzyme, die die  $\gamma$ -Phosphatgruppe von Adenosintriphosphat (ATP) auf andere Proteine übertragen, wobei die Hydroxylgruppen der Aminosäuren Serin, Threonin oder Tyrosin des Zielproteins als Akzeptoren der Phosphatgruppe dienen<sup>3</sup>. Je nachdem an welchen Aminosäuren die Phosphorylierungsreaktion stattfindet, wird in Serin/Threonin- und Tyrosin- Kinasen unterschieden.

Durch das Einführen der Phosphatgruppe können – je nach Zielprotein – zwei unterschiedliche Prozesse angestoßen werden: Zum einen eine Änderung der Konformation des Proteins, woraufhin seine entsprechende Aktivität, z. B. enzymatische Reaktionen auszuführen, zu- oder abnimmt. Zum andern können z. B. phosphorylierte Tyrosinreste von Rezeptor-Tyrosinkinasen als Bindungsstellen für spezielle Domänen anderer Proteine dienen, welche dann wiederum weitere komplexe Signalkaskaden auslösen<sup>3</sup>.

Generell beeinflussen Proteinkinasen praktisch alle biologischen Funktionen einer Zelle wie die inter- und intrazelluläre Signaltransduktion, den Metabolismus, die Transkription, den Zellcyclus, die Dynamik des Zytoskeletts, die Zellproliferation, die Zelldifferenzierung und schließlich die Apoptose<sup>3</sup>.

Aufgrund der Vielzahl der genannten Funktionen lässt sich leicht erahnen, dass Kinasen auch in unterschiedlichsten pathophysiologischen Vorgängen eine wesentliche Rolle spielen. Insbesondere aufgrund ihrer Beteiligung an Zellproliferation, Zelldifferenzierung und Apoptose stellen sie einen äußerst interessanten Ansatzpunkt für die Entwicklung neuer Wirkstoffe im Bereich der Krebstherapie dar. Die gezielte Modulation bestimmter Proteinkinasen könnte zudem zu neuen Therapieoptionen bei immunologischen und inflammatorischen Prozessen, metabolischen Störungen oder auch neurodegenerativen Erkrankungen führen<sup>4</sup>.

# Einleitung

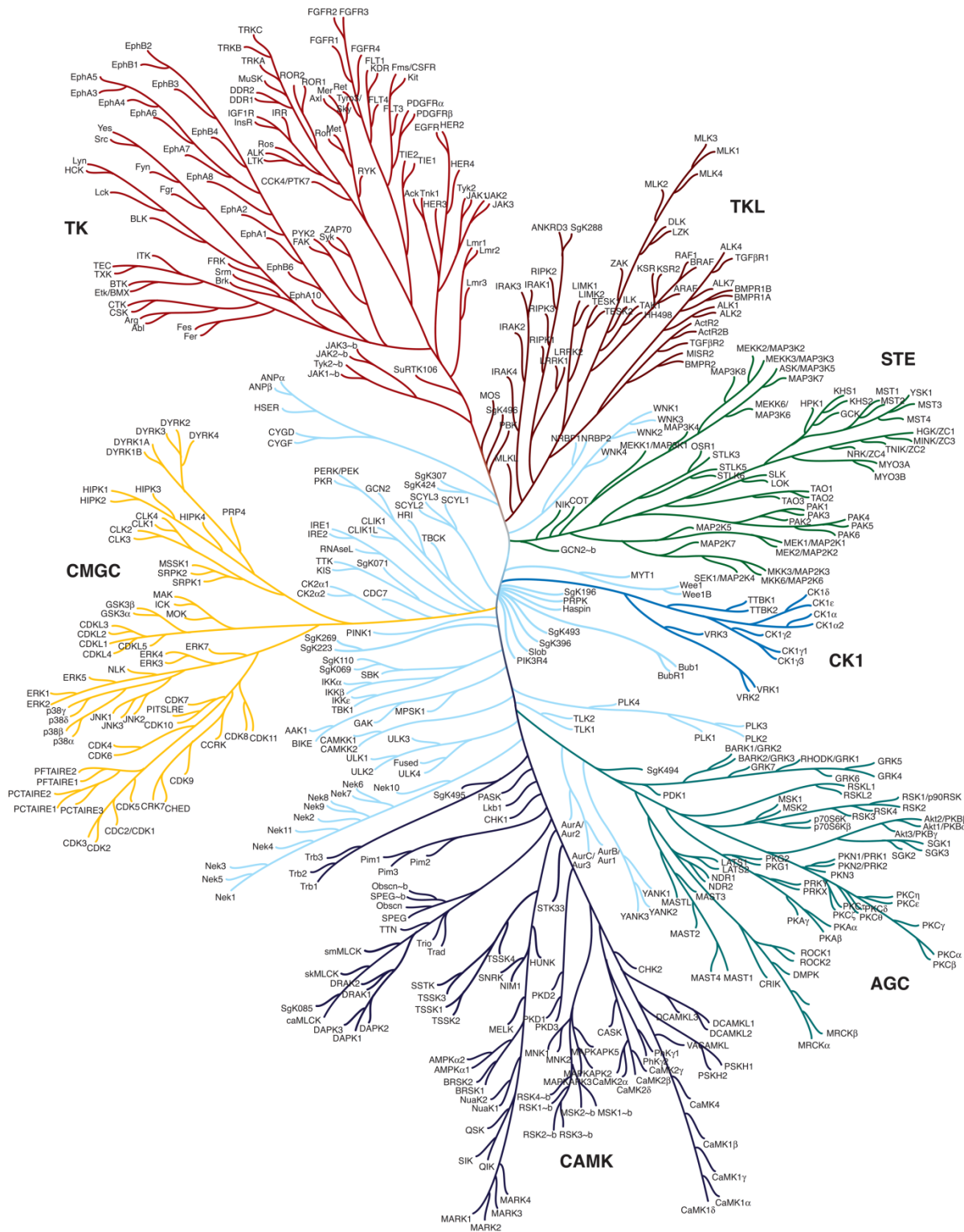


Abb. 1: Dendrogramm des humanen Kinoms<sup>3</sup>. Gezeigt sind die phylogenetischen Beziehungen zwischen allen 518 Proteinkinasen.

(TK: Tyrosinkinasen; TKL: Tyrosinkinase-like Kinasen; STE: Kinasen mit Ähnlichkeit zu Steril-7-, Steril-11- und Steril-20-Kinasen aus Hefe; CMGC: Zusammenfassung von CDK, MAPK, GSK und CLK; CK1: Caseinkinase-1; AGC: Zusammenfassung der Proteinkinasen A, G und C; CAMK: Calmodulin-abhängige Proteinkinase)



## 1.1. Spezielle Kinasen

Im Folgenden sollen zwei für diese Arbeit besonders relevante Kinasen genauer betrachtet werden. Das Hauptaugenmerk liegt dabei auf deren Funktion im Hinblick auf pathophysiologische Vorgänge bzw. spezielle Krankheiten.

### 1.1.1. Cdc2-like Kinasen (CLK)

Die Familie der Cdc(cell division cycle)2-like Kinasen erhielt ihren Namen aufgrund der signifikanten Homologie zu den cdc2/CDC28 Kinasen der Hefe, welche eine wesentliche Bedeutung in der Regulation des Zellcyclus besitzen<sup>5</sup>. Sie besteht aus vier Isoformen, die als CLK-1, -2, -3 und -4 bezeichnet werden und zählt zu den hochkonservierten und ubiquitär vorkommenden LAMMER Protein Kinasen<sup>6</sup>.

Die CLKs zeichnet eine duale Spezifität aus: Sie phosphorylieren ihre Substrate ausschließlich an Serin- und Threonin-Resten während sie selbst hingegen an Serin-, Threonin- und Tyrosin-Resten autophosphoryliert werden können<sup>7</sup>.

Als Substrate der CLKs wurden SR-Proteine identifiziert, welche maßgeblich an Aufbau und Regulation des Spliceosoms beteiligt sind<sup>7, 8</sup>, einer Struktur im eukaryotischen Zellkern, die bei der Genexpression mitwirkt. Sie katalysiert das alternative Spleißen, wobei die nicht kodierenden Abschnitte (Introns) aus der prä-mRNA entfernt werden, bei gleichzeitiger Verknüpfung der kodierenden Abschnitte (Exons)<sup>9, 10</sup>. Die dabei entstandene mRNA wird anschließend an den Ribosomen zu neuen Proteinen translatiert. Durch diesen Prozess ist es möglich, dass ein Gen gleichzeitig für verschiedene Proteine kodieren kann, eine Art Expansion des eukaryotischen Proteoms durch alternatives Spleißen<sup>11</sup>.

Störungen in diesem komplexen Prozess können zu unterschiedlichsten Erkrankungen wie spinaler Muskelatrophie, Renitis pigmentosa, neurodegenerativen Erkrankungen, Neoplasien und verschiedenen Erbkrankheiten führen<sup>12</sup>. Auch einige Krebserkrankungen werden mit Störungen des alternativen Spleißens in Verbindung gebracht<sup>12, 13</sup>.

Durch den Grad der Phosphorylierung können CLKs die Lokalisation und Funktion der SR-Proteine modulieren<sup>7, 14</sup> und haben somit einen erheblichen Einfluss auf die Regulation des alternativen Spleißens und folglich auf die Ausbildung von unterschiedlichen Protein-Isoformen sowie die Pathogenese von splicing-assoziierten Erkrankungen.

### 1.1.2. Provirus integration site for murine leukemia virus (PIM) Kinasen

Die 1984 entdeckten<sup>15</sup> provirus integration site for murine leukemia virus (PIM) Kinasen aus der Hauptgruppe der CAMK (Calmodulin abhängige Kinasen) werden in die drei Isoformen PIM-1, PIM-2 und PIM-3 unterschieden. Dabei handelt es sich um Serin/Threonin-Kinasen mit überlappenden Funktionen und der damit einhergehenden Fähigkeit, das Fehlen einer Isoform durch die gesteigerte Aktivität einer anderen auszugleichen. Dies wurde beispielhaft an PIM-1 Knockout-Mäusen gezeigt, bei welchen PIM-2 in der Lage war, die Funktion der fehlenden Kinase zu kompensieren<sup>16, 17</sup>.

PIM-Kinasen sind konstitutiv aktive Enzyme<sup>18</sup> die eine Vielzahl von unterschiedlichen Substraten phosphorylieren und damit eine Reihe von zellulären Prozessen beeinflussen, darunter die Transkription, die Translation, Zellwachstum<sup>19</sup>, Entzündungsprozesse, den Zellcyclus und die Apoptose<sup>20, 21, 22, 23</sup> (Abb. 2).

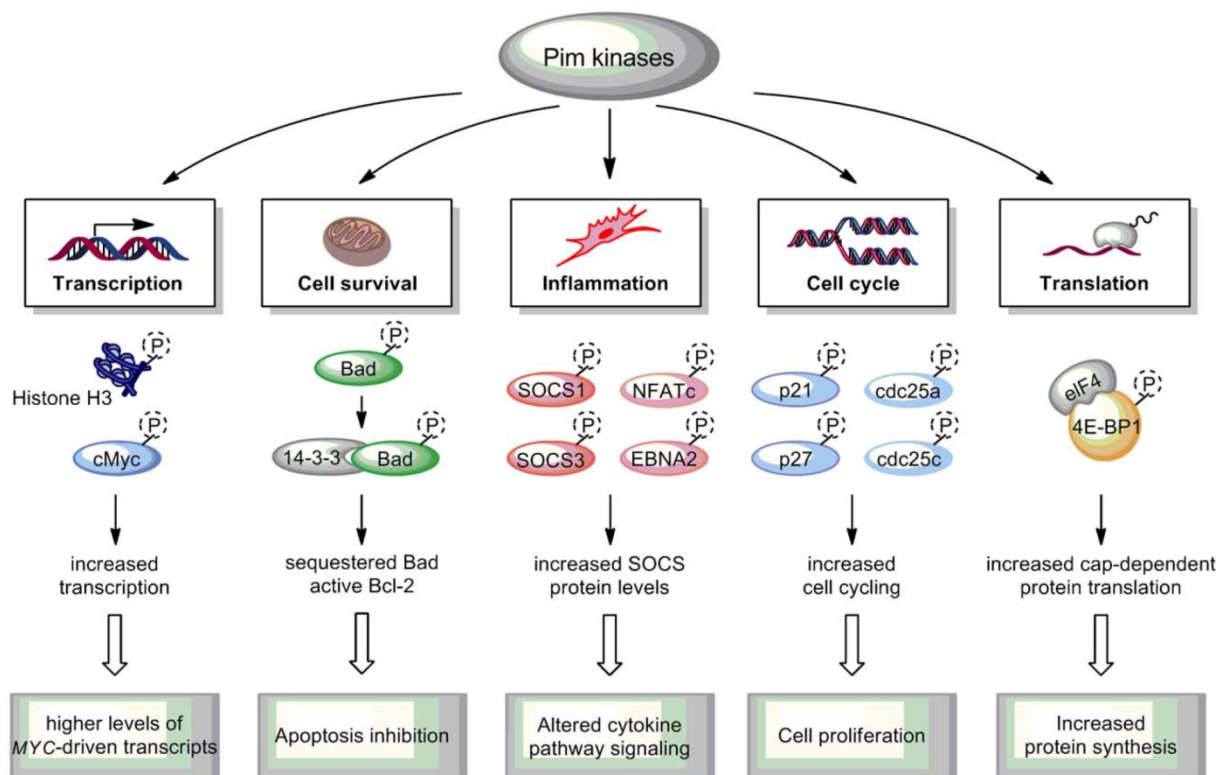


Abb. 2: PIM-Kinase-Targete und ihre Rolle bei Krebserkrankungen und Entzündungsgeschehen<sup>16</sup>

Aufgrund der genannten Eigenschaften ist es nicht verwunderlich, dass diese Proteine für diverse pathophysiologische Prozesse verantwortlich sein können<sup>22</sup> und der für diese Kinase-Familie codierende Genabschnitt zu den Proto-

Onkogenen<sup>15, 23, 24</sup> gezählt wird. So kommt es z. B. durch die PIM-1 gesteuerte Phosphorylierung des Histons H3 im weiteren Verlauf zu einer gesteigerten Transkription und onkogenetischen Transformation<sup>25</sup>, was ebenso zu Krebserkrankungen führen kann wie die PIM-assoziierte Unterbrechung des Apoptose-Signalwegs. Zudem sind verschiedene Zellcyclus-Proteine ebenfalls Substrate der PIM-Kinasen, so dass bei einer pathologisch erhöhten Aktivität bzw. einem damit einhergehenden entsprechenden Phosphorylierungsgrad, auch die Zellproliferation gesteigert und eine Tumorgenese gefördert wird<sup>16, 26</sup>. Andererseits wurden auch kardioprotektive Effekte beschrieben<sup>27, 28</sup>.

Eine Inhibition von PIM-Kinasen könnte im Rahmen einer onkologischen Therapie, insbesondere von hämatologischen Krebserkrankungen<sup>29, 30, 31</sup>, von großem Nutzen sein, was an chronisch-lymphatischen-Leukämie-Zellen bereits gezeigt wurde<sup>16</sup>. In chronisch-myeloischen-Leukämie-Zellen wurde nachgewiesen, dass PIM-1 eine signifikant verlängerte Lebenszeit besitzt<sup>20, 31</sup>, während eine gesteigerte Aktivität derselben Kinase bei B-Zell non-Hodgkin-Lymphomen in der Regel mit einer schlechten Prognose korreliert<sup>20</sup>. Eine Überexpression von PIM-1 wurde auch bei akuten myeloischen Leukämien sowie nicht hämatologischen Krebserkrankungen beobachtet<sup>23, 31, 32</sup>. Gleiches gilt für PIM-2 in Bezug auf diverse Lymphknoten-Erkrankungen, Leukämien, multiple Myelome und Prostata-Krebs<sup>31, 32</sup>. Auch PIM-3 wird mit unterschiedlichen Tumor-Erkrankungen wie Leber-, Pankreas-, Magen- und Kolon-Karzinom in Verbindung gebracht<sup>31, 32</sup>.

In den letzten Jahren wurden daher große Anstrengungen unternommen, geeignete PIM-Kinase-Inhibitoren zu entwickeln<sup>20, 31, 33-39</sup>, zumal beschrieben wurde, dass auf diesem Wege auch Chemotherapie-resistente Zellen wieder sensitiviert werden könnten<sup>40, 41</sup>.

In unserem Arbeitskreis wurde mit dem Carbazol-Analogon **1** des Alkaloids Annomontin<sup>42</sup> bereits ein Inhibitor sowohl der CLK1 als auch der PIM-Kinasen entwickelt, dessen Struktur eine Grundlage dieser Arbeit darstellt. Diese Verbindung leitet sich von Annomontin (**2**) ab, einem  $\beta$ -Carbolin-Alkaloid aus *Annona montana*, einer Annonaceen-Droge, welches von Bracher und Hildebrand<sup>43, 44</sup> erstmals synthetisiert wurde (Abb. 3).

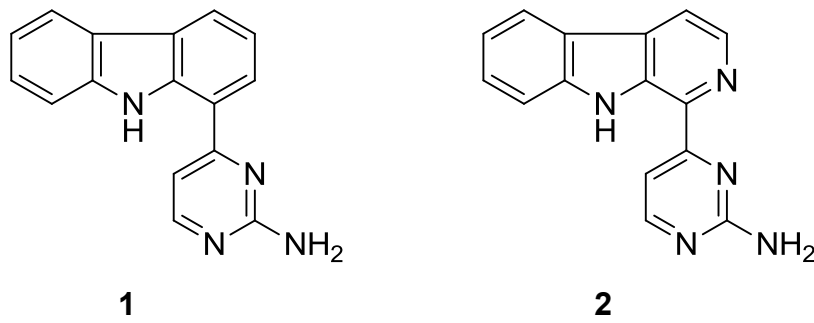


Abb. 3: Annomontin (**2**) und sein Desaza-Analogon (**1**)

## 1.2. Kinase-Inhibitoren als Arzneistoffe

Lange Zeit galten Kinase-Inhibitoren als nicht *druggable*, da die Bindungstasche für das gemeinsame Co-Substrat ATP eine hochkonservierte Struktur darstellt und es somit nur schwer möglich ist, ein bestimmtes Enzym zu hemmen ohne dabei auch andere Kinasen, insbesondere solche der gleichen Familie in ihrer Aktivität zu beeinflussen und dadurch vielfältige unerwünschte Wirkungen zu verursachen.

Das von *Streptomyces staurosporeus* produzierte Staurosporin<sup>45, 46</sup> (**3**, Abb. 4) und sein 7-Hydroxy-Analogon UCN-01<sup>47</sup> (**4**, Abb. 4) waren zwei der ersten hochpotenten Kinase-Inhibitoren, die aufgrund ihrer Multi-Enzym-Hemmung diese Befürchtung zu bestätigen schienen<sup>48</sup>. Dennoch dienten sie als Leitstrukturen zur Entwicklung neuer und v. a. selektiverer Inhibitoren<sup>47</sup>.

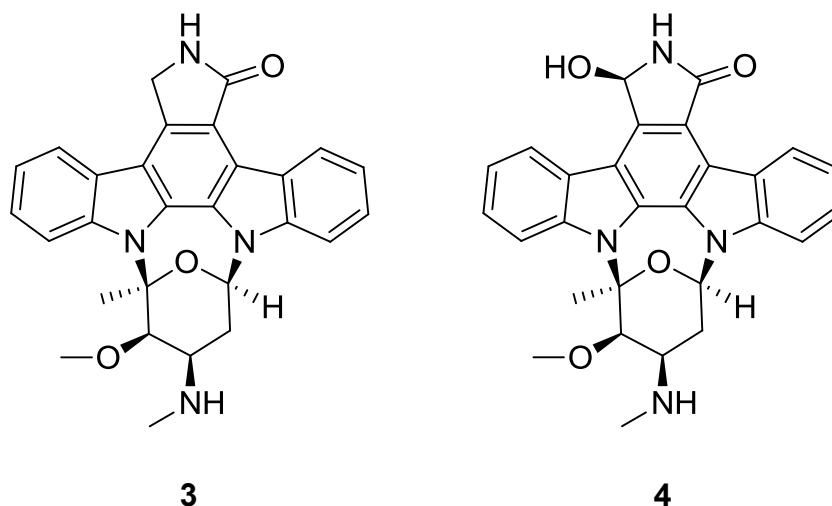


Abb. 4: Staurosporin (**3**) und sein 7-Hydroxy-Analogon UCN-01 (**4**)

Im Jahre 1995 wurde mit Fasudil schließlich der erste Proteinkinase-Inhibitor in Japan zur Therapie postoperativer zerebraler Vasospasmen zugelassen<sup>47, 49</sup>.

Um die Selektivität für einzelne Zielenzyme zu erhöhen und damit die bereits angesprochenen, vielfältigen Nebenwirkungen der ATP-kompetitiven Inhibitoren deutlich zu reduzieren, sollte bei der Entwicklung neuer Wirkstoffe der Angriffspunkt verändert werden. Anstatt die ATP-Bindungstasche zu blockieren sollten allosterische Inhibitoren entwickelt werden, die in der Lage sind, durch Bindung an das entsprechende Zielenzym die Konformation der Kinase derart zu verändern, dass entweder die Bindung des Co-Substrates ATP oder aber des Protein-Substrates selbst nicht mehr möglich ist<sup>3, 50, 51</sup>.

Das wohl erfolgreichste Beispiel dieser Bemühungen ist der Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib (STI571; Glivec; **5**, Abb. 5) der u. a. zur Therapie der chronisch-myeloischen-Leukämie eingesetzt wird<sup>3, 47</sup>.

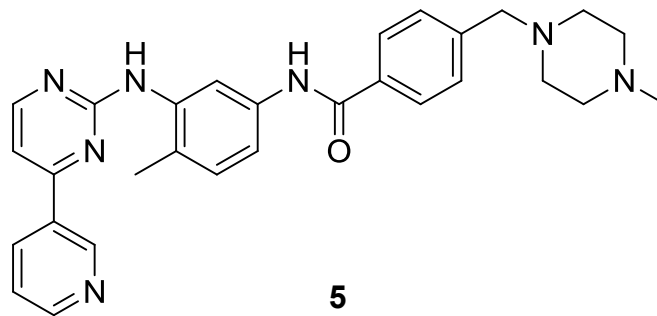


Abb. 5: Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib (**5**)

Er bindet mit hoher Affinität an die inaktive Konformation der katalytischen Domäne der Abelson-Tyrosinkinase (Abl), nicht jedoch an die aktive Konformation<sup>3</sup>. Dies bedeutet einen weiteren großen Vorteil bezüglich der Spezifität, da sich die aktiven Zentren der Proteinkinasen in ihrer inaktiven Form stärker unterscheiden als in der ihrer aktiven<sup>3, 52</sup>.

Aber auch viele weitere in neuerer Zeit in den Markt eingeführte bzw. in klinischer Entwicklung befindliche Kinase-Inhibitoren beweisen das enorme therapeutische Potential, welches diese noch junge Wirkstoffklasse insbesondere im onkologischen Bereich besitzt<sup>47, 53, 54, 55</sup>.

## 2. Morbus Alzheimer

Anfang des 20. Jahrhunderts schrieb der Psychiater und Neuropathologe Alois Alzheimer „über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde“<sup>56, 57</sup> und dokumentierte damit den ersten Fall der nach ihm benannten Alzheimer-Erkrankung<sup>58, 59</sup>.

Hierbei handelt es sich um eine zumeist in einem Alter von über 60 Jahren beginnende, langsam fortschreitende und im Mittel nach 8 Jahren zum Tode führende, neurodegenerative Erkrankung. Sie ist gekennzeichnet von Gedächtnisstörungen und zunehmenden kognitiven Defiziten, motorischen Störungen, Sprachverfall und Persönlichkeitsabbau<sup>60</sup>. Bei 1-2 % der Alzheimer-Erkrankten ist eine familiäre Häufung zu beobachten mit autosomal-dominantem Erbgang und sehr viel früherem Beginn<sup>61</sup>. Die Einbußen im kognitiven Bereich korrelieren mit cholinergen Defiziten, die auf eine verminderte Aktivität der Cholinacetyltransferase zurück zu führen sind<sup>62, 63, 64</sup>. Zudem sind häufig depressive Verstimmungen als Demenz-Syndrom-assoziierte Störung zu beobachten<sup>61</sup>.

Eine definitive Diagnose kann auch mehr als 100 Jahre nach Entdeckung der Krankheit nur durch autopsischen Nachweis von  $\beta$ -Amyloidplaques und Neurofibrillenbündeln im Gehirn des verstorbenen Patienten erbracht werden<sup>60</sup>. Jedoch ist es durchaus möglich anhand der klinischen Symptome und dem Krankheitsverlauf auch zu Lebzeiten schon recht sicher von anderen Demenz-Erkrankungen abzugrenzen, so dass eine medikamentöse Behandlung, zumindest im eingeschränkten Rahmen, möglich ist.

Im Vordergrund stehen hierbei die Acetylcholinesterase-Hemmer Donepezil (**6**), Rivastigmin und Galantamin bei Patienten mit leichter bis mäßiger Alzheimer-Demenz (AD)<sup>61</sup> und der *N*-Methyl-*D*-Aspartat-Rezeptorantagonist Memantin (**7**) bei der bereits mittelschweren bis schweren Form der Erkrankung<sup>60</sup> (Abb. 6). Hierbei handelt es sich jedoch immer nur um eine symptomatische Behandlung mit begrenzter Wirksamkeit<sup>60, 65</sup>. Weitere Therapieoptionen, welche die Ursachen der Erkrankung beeinflussen könnten, fehlen bislang.

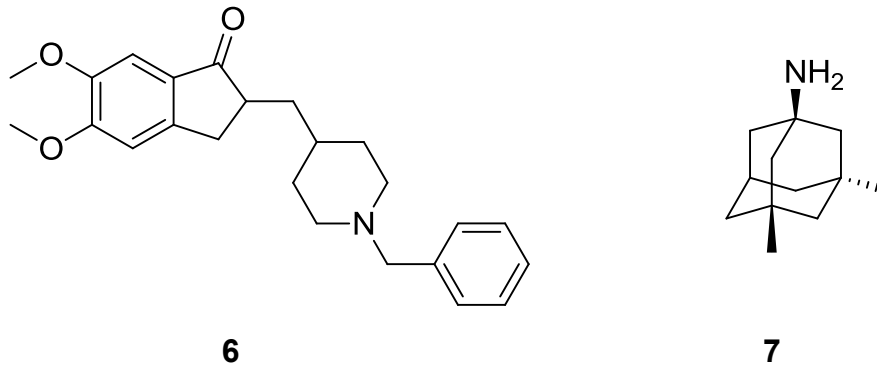


Abb. 6: Gezeigt sind Donepezil (6) und Memantin (7)

Aufgrund der hohen Anzahl von weltweit 36 Millionen Demenz-Erkrankten Anfang des Jahrtausends, wovon bereits 18 Millionen Betroffene in den Bereich der AD gezählt wurden<sup>66</sup> und der stark zunehmenden Prävalenz<sup>67</sup> sind auch die mit dieser Krankheit verbundenen volkswirtschaftlichen Kosten enorm und werden in Zukunft noch weiter steigen<sup>66, 67, 68</sup>. Ähnlich groß sind folglich auch die Renditemöglichkeiten mit neuen Arzneistoffen für diese Indikation<sup>66, 69</sup>. Dementsprechend stark haben in den letzten Jahrzehnten die wissenschaftlichen Anstrengungen zugenommen, die Pathophysiologie der Erkrankung endgültig zu entschlüsseln, um in der Folge passende Therapiemöglichkeiten entwickeln zu können.

Aufgrund der bereits erforschten pathophysiologischen Mechanismen wurden unterschiedliche Hypothesen zur Entstehung und zum Fortschreiten der Krankheit aufgestellt.

Presenilin (PS) stellt die katalytische Komponente des  $\gamma$ -Sekretase-Multiproteinkomplexes dar<sup>70, 71</sup>. Als gesichert gilt bislang, dass Mutationen des Presenilins<sup>72</sup>, sowohl in PS-1 als auch in PS-2<sup>73</sup>, zu einem fehlerhaften Prozessieren des Amyloid-Precursor-Proteins (APP)<sup>74</sup> führen können<sup>70, 71, 72</sup>. Bei der früh einsetzenden autosomal-dominant vererbten AD, konnten auch im Gen, welches für APP codiert, Mutationen nachgewiesen werden<sup>74, 75</sup>. Im Verlauf der Alzheimer-Erkrankung kommt es nun vermehrt zu einer Prozessierung des APP, zunächst durch die  $\beta$ - und anschließend durch die  $\gamma$ -Sekretase<sup>71</sup>. Hierdurch entstehen extrazelluläre  $\beta$ -Amyloid-Peptide von 40 (A $\beta$ 40) bzw. 42 (A $\beta$ 42) Aminosäuren Länge<sup>73</sup>. Insbesondere das A $\beta$ 42-Peptid zeigt eine große Tendenz zur Aggregation und Ausbildung von Oligomeren, welche sich schließlich zu neurotoxischen  $\beta$ -Amyloid-Plaques zusammenlagern<sup>76</sup> ( *$\beta$ -Amyloid-Hypothese*; Abb. 7, 8).

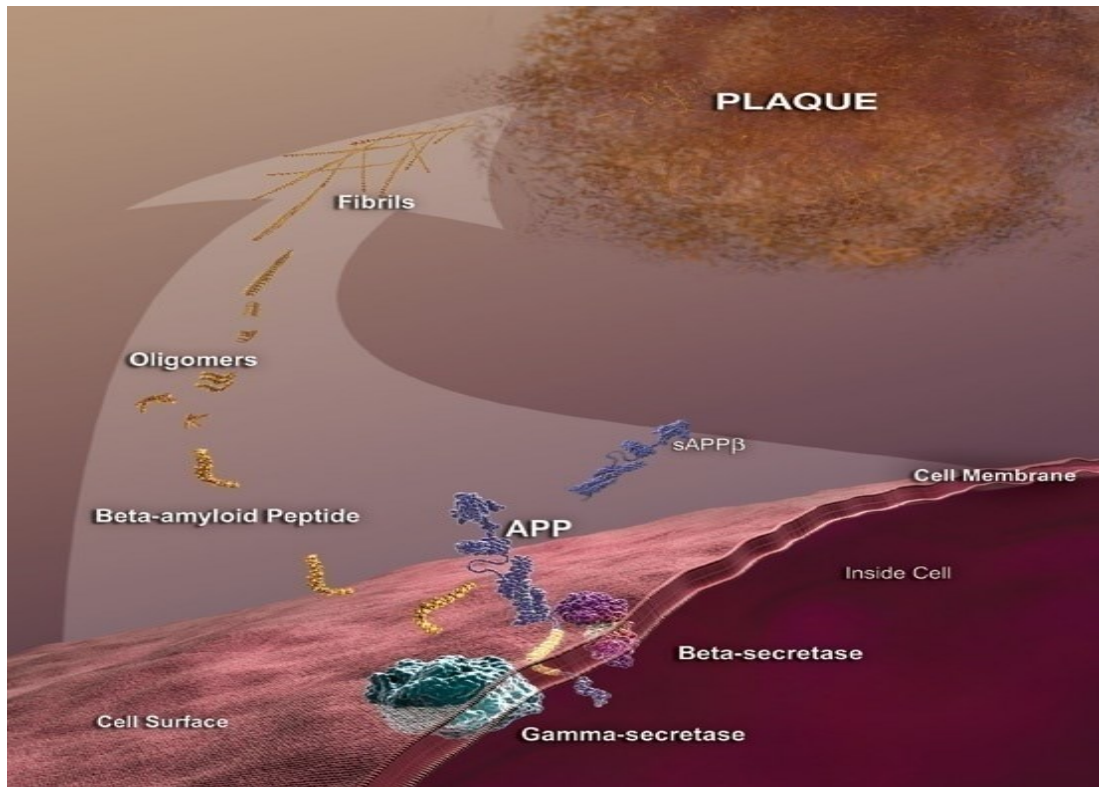


Abb. 7: Prozess der Entstehung von β-Amyloid-Plaques<sup>77</sup>

Die Toxizität der auf diese Weise entstandenen β-Amyloid-Plaques umfasst große Teile des Zellsystems, darunter die Rezeptor-vermittelte Signalweiterleitung, den Metabolismus von reaktiven Sauerstoff-Spezies (ROS), die Calcium-Regulation sowie die Funktion der Mitochondrien und führt schließlich zum Absterben der betroffenen Nervenzellen<sup>72, 78, 79, 80</sup>. In diesem Zusammenhang stellt die um ca. 30 % verminderte Clearance<sup>81</sup> von β-Amyloid über die Blut-Hirn-Schranke bei Alzheimer-Patienten eine deutliche Verschärfung des Problems dar.

Ebenfalls von zentraler pathologischer Bedeutung ist die im Krankheitsverlauf auftretende Hyperphosphorylierung von Mikrotubuli-assoziierten Tau-Fibrillen (*Tau-Hypothese*). In gesunden Zellen bindet das Tau-Protein an Mikrotubuli und reguliert deren Zusammenbau<sup>82</sup>. Diese Funktion geht in Folge der übermäßigen Phosphorylierung des Proteins verloren, die Filamente beginnen sich zusammen zu lagern und es entstehen schließlich die, oben bereits als typisch für diese Erkrankung beschriebenen, Neurofibrillenbündel (Abb. 8).



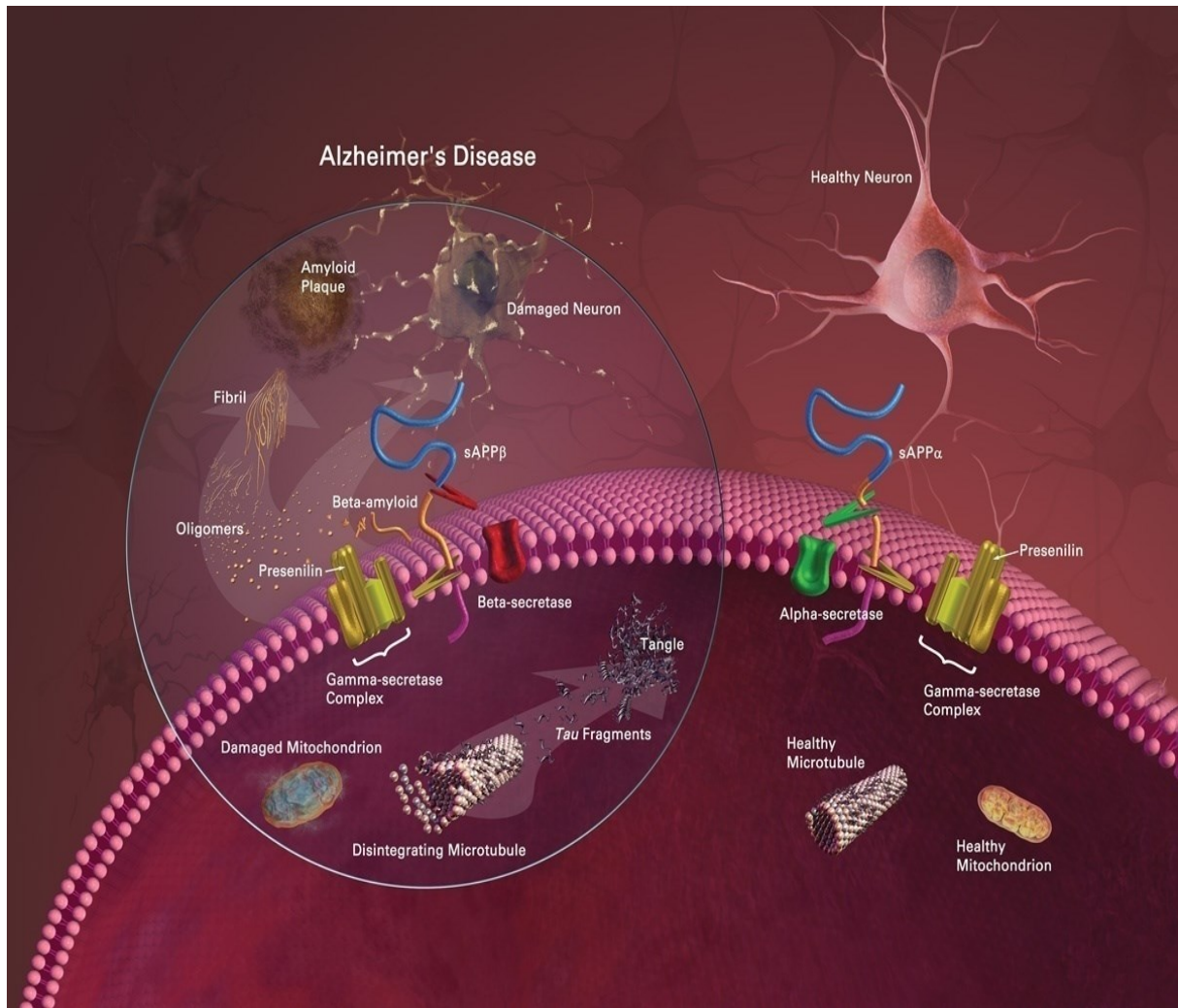


Abb. 8: Bekannte pathophysiologische Mechanismen der Alzheimer-Erkrankung<sup>83</sup>

Nach wie vor gibt es unterschiedliche Ansichten in der Fachwelt, welcher der beiden Mechanismen nun ursächlich für die Entstehung der Erkrankung und damit Target der ersten Wahl für neue medikamentöse Behandlungen sein sollte. Dies ist insbesondere der Tatsache geschuldet, dass viele der im letzten Jahrzehnt als neue Arzneistoff-Kandidaten<sup>69</sup> gehandelten Substanzen spätestens in Phase III der klinischen Testung enttäuschende Ergebnisse zeigten<sup>68, 84</sup>. Zielsetzung war es, die Bildung von  $\beta$ -Amyloid-Plaques zu verhindern oder die Konzentration der bereits im Gehirn vorhandenen Plaques zu reduzieren und damit die Progression der AD aufzuhalten oder zumindest signifikant zu verlangsamen<sup>69, 85</sup>.

Gegenstand weiterer Untersuchungen ist nun der mögliche therapeutische Effekt, wenn die Ausbildung der Neurofibrillenbündel verhindert wird<sup>84</sup>. Ansatzpunkte sind hierbei in erster Linie die Inhibition von Tau-Kinasen bzw. die Aktivierung von

Phosphatasen, so dass es gar nicht erst zur Entstehung von hyperphosphorylierten Tau-Proteinen bzw. deren Aggregation kommen kann<sup>85</sup>.

Inzwischen werden auch mögliche Interaktionen und synergistische Effekte zwischen  $\beta$ -Amyloid und Tau diskutiert, die für die bereits beschriebenen neurotoxischen Prozesse in den betroffenen Nervenzellen verantwortlich sein könnten<sup>86</sup>.

Als weiterer interessanter Punkt in der Pathophysiologie der Alzheimer-Erkrankung ist der gestörte Calcium-Haushalt betroffener Zellen zu nennen, welcher zunehmend wissenschaftlich erforscht wird und einen alternativen Ansatzpunkt für etwaige Therapien bieten könnte.

In erkrankten Zellen wurden signifikant erhöhte Calcium-Level gemessen, welche u. a. für die oben bereits angesprochenen pathologischen Veränderungen wie der Akkumulation von  $\beta$ -Amyloid, der Hyperphosphorylierung von Tau-Proteinen und in deren Folge schließlich auch für den Funktionsverlust von Mitochondrien und den Untergang von Synapsen verantwortlich sein sollen<sup>87</sup>. Ursächlich hierfür ist eine gestörte Calcium-Regulation im Endoplasmatischen Reticulum (ER) bzw. eine gesteigerte Freisetzung von  $\text{Ca}^{2+}$  durch Inositol-1,4,5-triphosphat (IP3)- und Ryanodine (RyR)-Rezeptor-Kanäle aus dem Calcium-Speicher des ER in das Cytoplasma<sup>88, 89, 90</sup>. Der Calcium-Homöostase kommt damit in der Pathogenese der AD eine essenzielle Rolle zu (*Calcium-Hypothese*)<sup>87, 88, 89, 91, 92, 93</sup>.

Ein Hauptteil dieser Arbeit wird daher die Entwicklung neuer Substanzen mit Carbazol-Grundstruktur betreffen, welche in der Lage sein sollen, die beschriebene Calcium-Dysregulation positiv zu beeinflussen und gleichzeitig sowohl das  $\beta$ -Amyloid-Level zu senken als auch die Funktionsfähigkeit der Mitochondrien zu erhalten oder im Optimalfall sogar zu steigern.

## B Themenstellung und Syntheseplanung

### 1. Themenstellung

#### 1.1. Leitstruktur: Desaza-Annomontin

Das von Strödke<sup>42</sup> synthetisierte Desaza-Annomontin (**1**, Abb. 9) erwies sich als interessanter Kinase-Inhibitor, insbesondere der *human BMP-2-inducible kinase* (BMP2K), der *cdc2-like kinase 1* (CLK1) sowie der *provirus integration site for murine leukemia virus* (PIM)-Kinasen. Ein Ziel dieser Arbeit war es nun, durch verschiedene strukturelle Modifikationen an Desaza-Annomontin (**1**) zu neuen Kinase-Inhibitoren zu gelangen. Lediglich das in Position 1 substituierte Carbazol-Grundgerüst sollte hierbei immer erhalten bleiben.

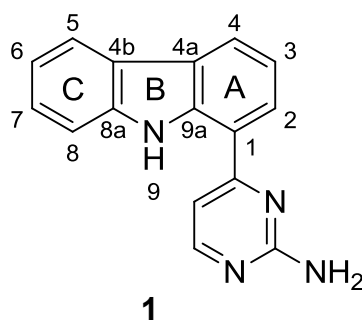


Abb. 9: Desaza-Annomontin

##### 1.1.1. Einführung eines Substituenten an Position 6

Zunächst sollte durch die Einführung einer weiteren funktionellen Gruppe in Position 6 einem weit verbreiteten Substitutionsmuster Rechnung getragen werden<sup>94</sup> (**8**, Abb. 10). Um zusätzlich die Möglichkeit zu erhalten mittels weitergehender Kupplungsreaktionen die Größe des Restes, sowie dessen chemische und physikalische Eigenschaften noch in einem späten Syntheseschritt zu variieren, sollte vorzugsweise ein Halogenrest eingebaut werden.

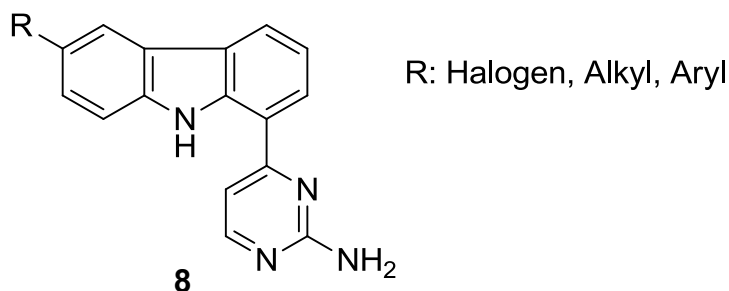


Abb. 10: 6-Substituierte Desaza-Annomontine

### 1.1.2. Kombination mit Strukturmerkmalen des Bauerin C

Für weitere Variationen des genannten Desaza-Annomontins sollten Strukturmerkmale des ebenfalls als Kinase-Inhibitor bekannten Bauerin C<sup>95, 96</sup> (**9**, Abb. 11) eingeführt werden. Hierbei handelt es sich um ein aus der Blaualge *Dichotrix baueriana* isoliertes  $\beta$ -Carboline-Alkaloid<sup>97</sup> mit methyliertem Indol-Stickstoff und einem charakteristischen 7,8-Dichlor-Substitutionsmuster.

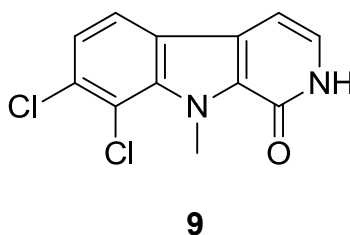


Abb. 11: Bauerin C

Insbesondere das letztgenannte Strukturmerkmal sollte aufgrund seiner u.a. für die PIM1, CLKs und BMP2K nachgewiesenen Fähigkeit Chlorbrücken zum Zielenzym auszubilden, in die Leitstruktur eingeführt werden. Dieser neuartige Bindungsmodus wurde von Huber<sup>98</sup> allgemein für 7,8-Dichloro-1-oxo- $\beta$ -carboline nachgewiesen. Ebenfalls in Anlehnung an die Struktur des Bauerin C (**9**) und um weitergehende Struktur-Aktivitäts-Beziehungen ableiten zu können, sollte der bislang unsubstituierte Pyrrol-Stickstoff mit einem möglichst kleinen und auch mit einem sterisch anspruchsvollen Alkylrest versehen werden (**10**, Abb. 12).

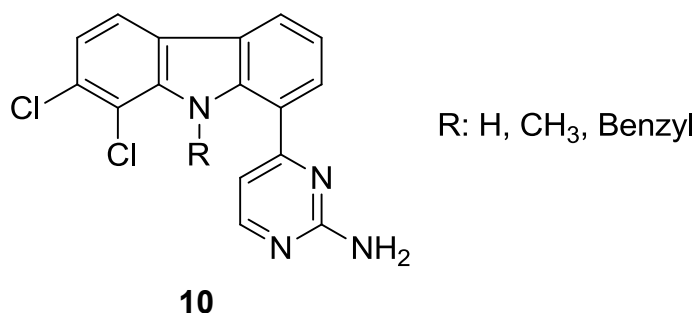


Abb. 12: Strukturen der geplanten Verbindungen

### 1.1.3. Variationen an Position 1

Um herauszufinden, ob der Aminopyrimidin-Rest in Position 1 essenziell ist oder die Aktivität durch andere Aromaten bzw. Heteroaromaten möglicherweise verstärkt werden kann, sollten in dieser Position entsprechende neue Reste (z.B. Pyridin, Thiophen, Cyanophenyl) eingeführt werden (**11**, Abb.13).

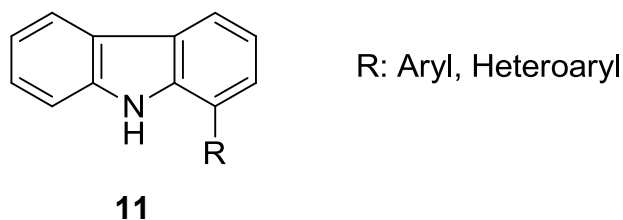


Abb. 13: 1-Carbazol-Analoga

### 1.1.4. Variationen am Desaza-Canthinon

Ebenfalls eine 1-substituierte Carbazol-Grundstruktur besitzend, ist auch das Desaza-Canthinon<sup>99</sup> (**12**: R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> = H) eine interessante Struktur, an der verschiedene Reste eingeführt werden sollten. Wie Strödke<sup>42</sup> in seinen Arbeiten bereits zeigte, kann der unsubstituierte Grundkörper durch Reaktion von 1-Acetylcarbazol mit Brederecks Reagenz erhalten werden. An diesem sollten in Position 5 neue Aryl- und Heteroarylreste (z.B. Pyridin, Thiophen, Cyanophenyl) eingeführt werden (R<sup>3</sup>, Abb. 14).

Des Weiteren sollte versucht werden, aus den ohnehin für die Synthesen der Carbazol-Derivate geplanten, an Ring C substituierten 1-Acetylcarbazolen, die entsprechend substituierten (R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> siehe Abb. 14) Desaza-Canthinone durch die genannte Zyklisierungsreaktion darzustellen.

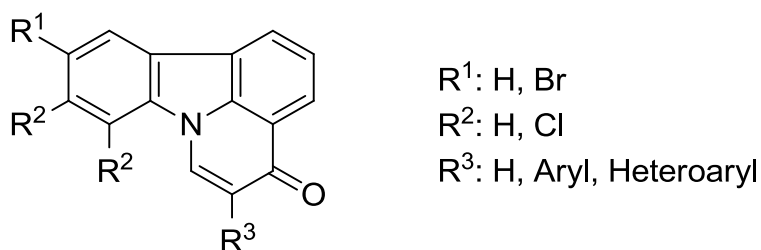
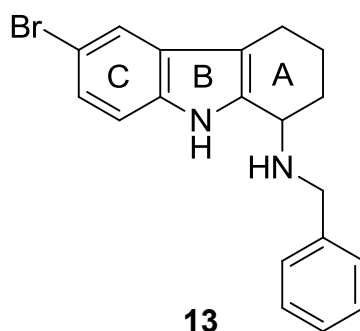
**12**

Abb. 14: Struktur der geplanten Desaza-Canthinone

### 1.2. Leitstruktur: *N*<sup>1</sup>-Benzyl-6-brom-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-amin

Durch eine Kooperation mit dem Arbeitskreis von Prof. Dr. Herms kam eine weitere Leitstruktur mit 1-substituiertem Carbazol-Grundgerüst hinzu (**13**, Abb. 15), die in vorangegangenen Testungen bereits signifikante Aktivitäten im Bereich der Alzheimer-Pathologie aufwies. Es sollten bisher unpublizierte und somit patentierfähige Analoga der Substanz hergestellt werden, die zudem eine optimale Aktivität in den biologischen Testungen aufweisen. Des Weiteren sollten systematische Veränderungen des Substitutionsmusters an diversen Ringpositionen und der Aminogruppe Rückschlüsse auf Struktur-Aktivitäts-Beziehungen zulassen.

Abb. 15: *N*<sup>1</sup>-Benzyl-6-brom-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-amin (**13**)

#### 1.2.1. Variationen der Substituenten an Ring C

Um das optimale Substitutionsmuster für Ring C zu ermitteln sollten verschiedene Halogene an unterschiedlichen Positionen eingeführt werden (**14**, Abb. 16). Auch inwiefern eine entsprechende Substitution für die biologische Aktivität überhaupt notwendig ist, sollte hierbei untersucht werden.

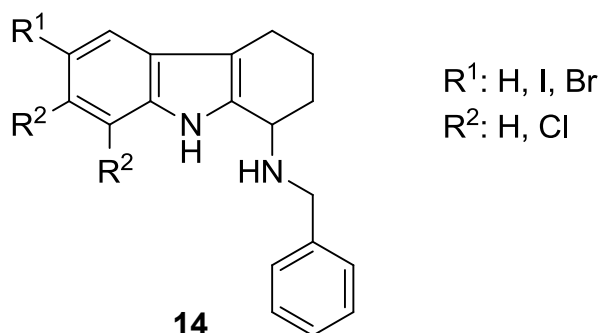
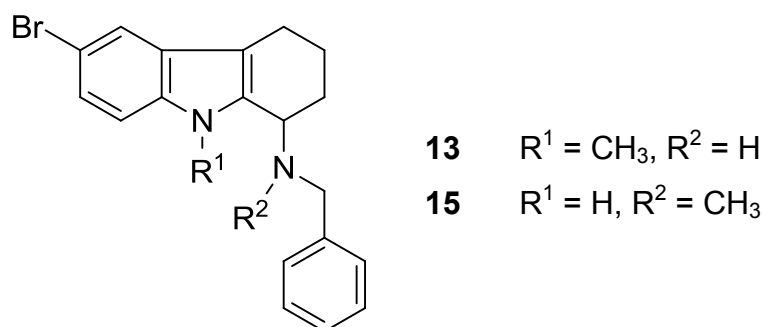


Abb. 16: Geplante Variationen an Ring C

### 1.2.2. *N*-Alkylierte Analoga

Sowohl der Pyrrol-Stickstoff als auch das sekundäre Amin der Seitenkette sollten jeweils einmal alkyliert werden, selbstverständlich unter Beibehaltung der sonstigen Strukturmerkmale der Leitstruktur **13**. Der neu eingeführte Rest sollte möglichst klein gewählt werden, um eine etwaige Veränderung der Aktivität alleine mit dem Unterschied zwischen sekundärem und tertiärem Amin begründen zu können. Folglich sollte zunächst nur *N*-methyliert werden (Abb. 17). Erst wenn entsprechende Testergebnisse auf einen Nutzen bezüglich der Aktivität der Verbindung schließen ließen, sollten auch andere Alkylreste untersucht werden.

Abb. 17: Geplante *N*-Methyl-Analoga

### 1.2.3. Variationen der basischen Seitenkette

In einem weiteren Schritt sollten andere Reste an der basischen Seitenkette eingeführt und Struktur-Aktivitäts-Beziehungen abgeleitet werden. Naheliegend war hier zunächst der Austausch des Benzylrestes der Leitstruktur durch gesättigte cyclische oder heterocyclische Reste (**16**, Abb. 18).

In zwei weiteren relevanten Assays zeigten einige Verbindungen aus einer kommerziellen Substanzbibliothek mit *N*-Benzylpiperidinamino-Partialstruktur vielversprechende Aktivitäten. Zu einem späteren Zeitpunkt sollte die entsprechende Benzyl-Einheit durch einen Phenethyl-Rest ersetzt werden. Zudem war die Einführung eines Spacers zwischen *N*<sup>1</sup>-Amin und Piperidin geplant (**17**, Abb. 18).

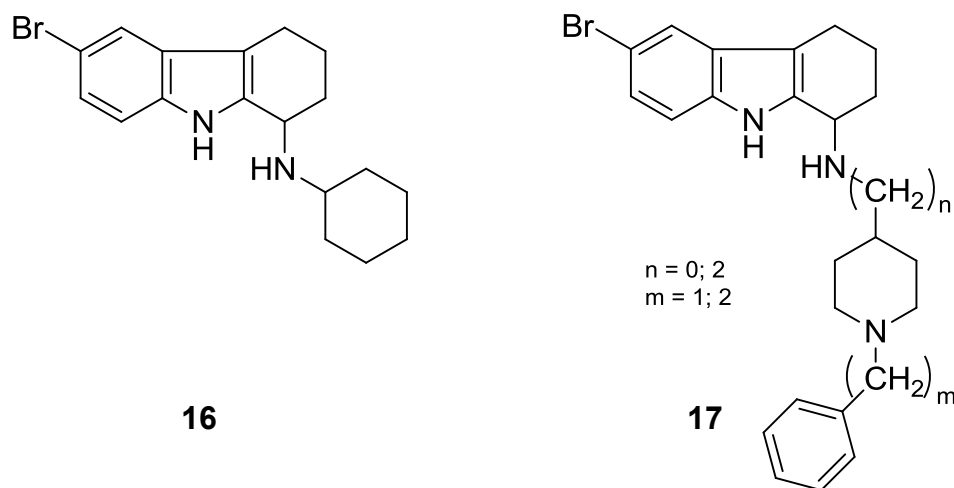


Abb. 18: Geplante Reste an der basischen Seitenkette

#### 1.2.4. Veränderung der Ringgröße des Ringes A

Nach Optimierung der Substituenten an Ring C und der basischen Seitenkette sollte auch noch die Ringgröße des Ringes A variiert werden. Unter Beibehaltung der optimalen Substituenten sollten Fünf- und Siebenring-Analoga bezüglich Ring A hergestellt werden (**18**, Abb. 19).

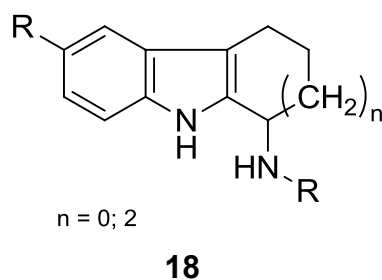


Abb. 19: Geplante Veränderungen des Ringes A



### 1.2.5. Zielstruktur: Kombination der aktivsten Substituenten

Entsprechend der Testergebnisse der oben genannten Verbindungen sollte schließlich eine Zielstruktur synthetisiert werden, die jeweils die aktivsten Strukturelemente enthält (**19**, Abb. 20). Letzte Variationen des Halogen-Substituenten an Ring C sowie ein versuchsweiser Austausch gegen andere funktionelle Gruppen ( $\text{CF}_3$ ,  $\text{CN}$ ) sollten die Entwicklung der aktivsten Struktur vervollständigen und abschließen.

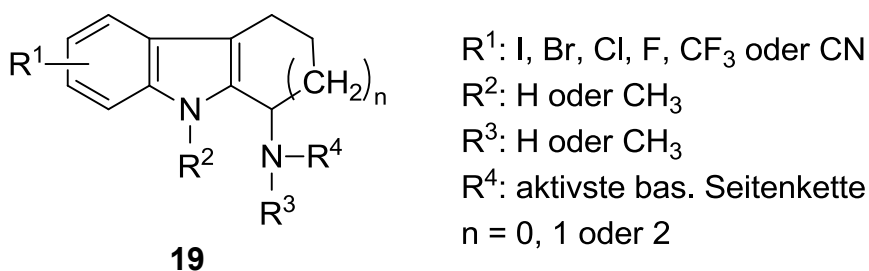


Abb. 20: Geplante Kombination der aktivsten Substituenten

## 2. Syntheseplanung

### 2.1. Leitstruktur: Desaza-Annomontin

#### 2.1.1. Einführung neuer Substituenten an Position 6

Die Darstellung von an Position 6 substituierten Desaza-Annomontinen sollte analog der von Strödke<sup>42</sup> durchgeführten Synthese des nicht substituierten Desaza-Annomontins erfolgen. Hierzu war es zunächst notwendig, die entsprechend substituierten 1-Acetylcarbazole zu erhalten. Strödke entschied sich für eine Palladium-katalysierte Reaktion nach Stille<sup>100</sup> und setzte 1-Bromcarbazol (**20**) mit Tributylethoxyvinylstannan um, was nach saurer Aufarbeitung das benötigte 1-Acetylcarbazol (**21**) ergab (Abb. 21).

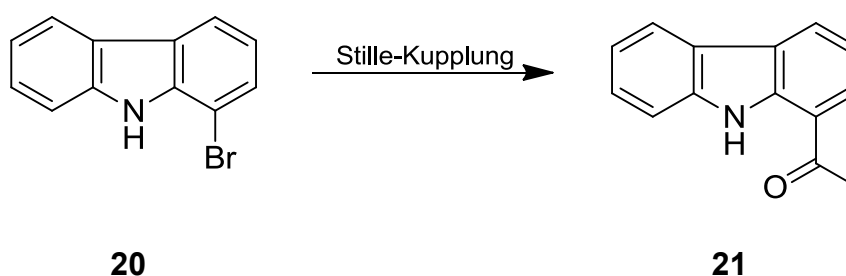


Abb. 21: 1-Acetylcarbazol über Stille-Kupplung

Da ein zweiter Halogensubstituent am Ring C des Carbazol-Grundkörpers keine selektive Palladium-katalysierte Kreuzkupplung in 1 Position mehr zuließe, musste von einer neuen Grundstufe ausgegangen werden. Diese sollte das gewünschte Halogen, vorzugsweise Brom oder Iod, bereits in Position 6 enthalten, sowie eine zweite funktionelle Gruppe geeigneter Reaktivität in Position 1.

Als geeignete Intermediate fassten wir Tetrahydrocarbazol-1-one ins Auge, welche in einer Japp-Klingemann-Reaktion leicht aus diazotierten Anilinen herstellbar sind<sup>101</sup>.

Durch Einsatz von 4-Iodanilin sollte das entsprechende 6-Iod-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-on (**22**) leicht zugänglich sein und würde die benötigten Eigenschaften aufweisen (Abb. 22). Die anschließende Aromatisierung von **22** durch ein geeignetes Oxidationsmittel sollte 6-Iod-9*H*-carbazol-1-ol (**23**, Abb. 22) ergeben. Die Hydroxy-Gruppe bietet den Vorteil, nach Umsetzung zum entsprechenden Triflat<sup>102, 103</sup> **25** einer Stille-Kupplung zugänglich zu sein, so dass ab dieser Stufe wieder gemäß der von Strödke beschriebenen Darstellung gearbeitet werden könnte. Um zu erwartende

Nebenreaktionen auszuschließen, sollte der 6-Iod-Substituent zuvor auf Stufe von **23** mittels einer metallorganischen- bzw. Suzuki-Reaktion<sup>104</sup> zu einem noch nicht näher bestimmten Alkyl- oder Arylrest umgesetzt werden (**24**, Abb. 22).

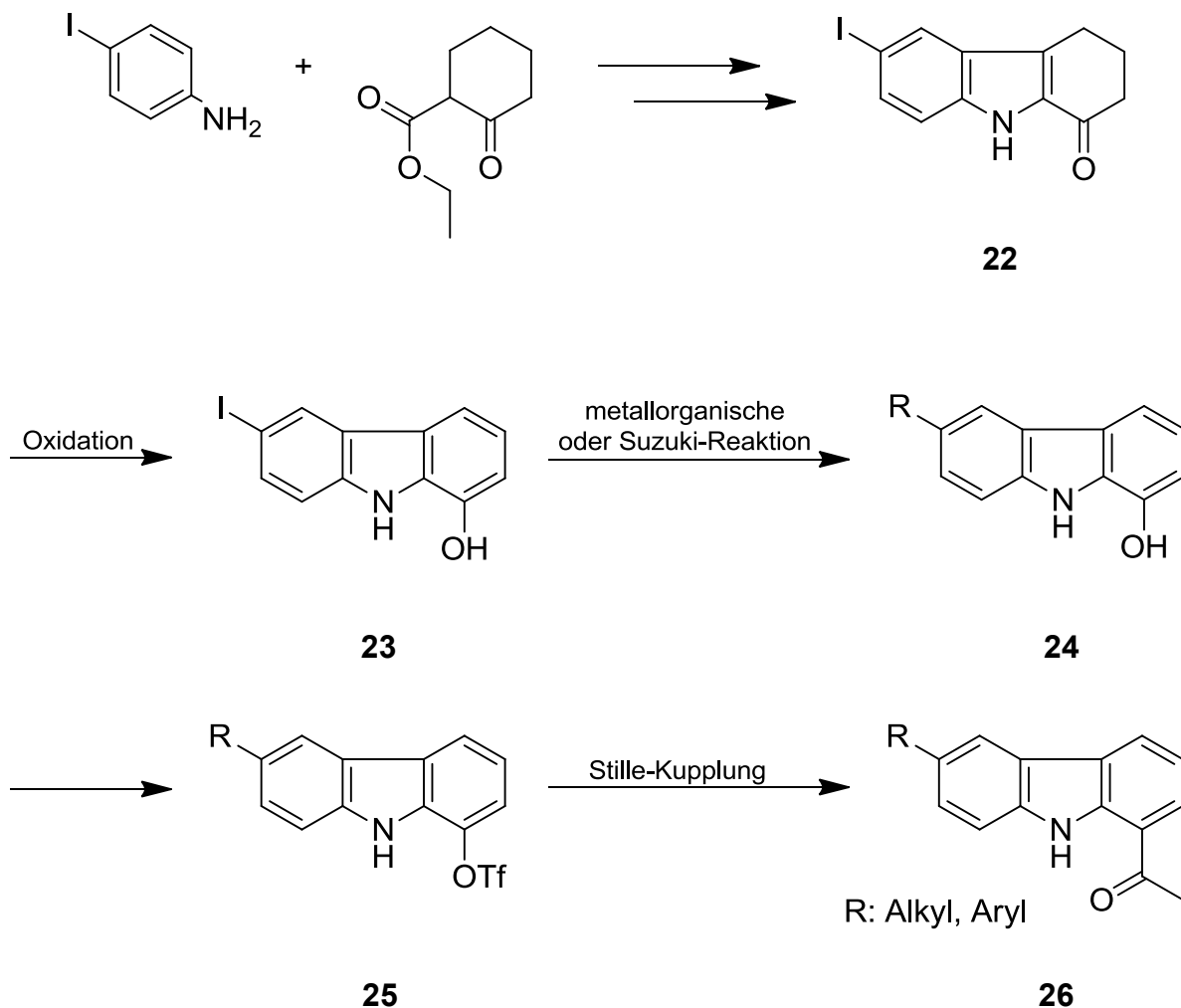


Abb. 22: Geplante Synthese der 6-substituierten 1-Acetylcarbazole

Falls diese Methode nicht zu den als Intermediate benötigten substituierten 1-Acetylcarbazolen führen sollte, bliebe noch die Möglichkeit, auf eine Palladium-katalysierte C-C-Kupplungsreaktion gänzlich zu verzichten und das Methylketon durch nucleophile Addition eines Acetyl-Anion-Äquivalents an die Ketogruppe von **22** einzuführen. Diese Variante sollte die Gegenwart von Halogensubstituenten an C-6 tolerieren.

Schöllkopf<sup>105</sup> beschrieb bereits 1972 die Addition von 1-Ethoxyvinylolithium an Benzaldehyd, gefolgt von einer sauren Hydrolyse des Additionsprodukts zum entsprechenden  $\alpha$ -Hydroxyketon. Für Ketone hingegen waren bislang nur wenige solcher Reaktionen beschrieben worden. Für unsere Zwecke war es erforderlich, das

Zwischenprodukt **27** im Anschluss zu dehydratisieren und zu dehydrieren, um die gewünschte Verbindung **28** zu erhalten (Abb. 23).

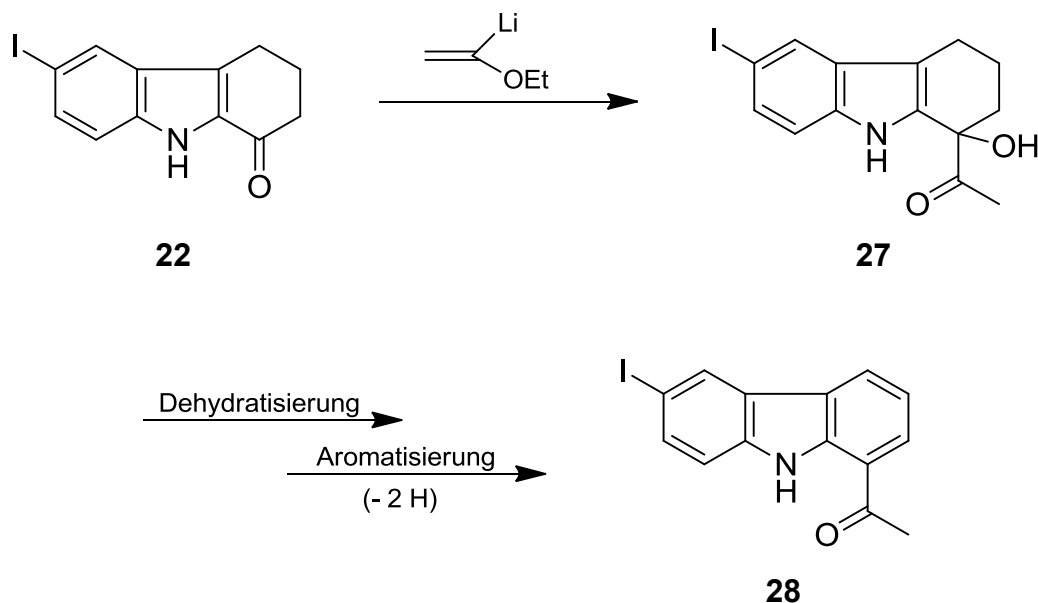


Abb. 23: Synthesestrategie zum 1-Acetyl-6-iodcarbazol

In analoger Weise sollten auch andere 6-substituierte 1-Acetylcarbazole herzustellen sein.

Ausgehend von auf diese Weise hergestellten 6-substituierten 1-Acetylcarbazol-Derivaten (**29**) sollten die substituierten Desaza-Annomontine dann analog den Arbeiten von Puzik<sup>106</sup> und Strödke<sup>42</sup> hergestellt werden.

Der Indol-Stickstoff wird hierbei mit 2-(Trimethylsilyl)-ethoxymethylchlorid (SEM-Cl) geschützt (**30**), bevor es nach Reaktion der CH-aciden Methylgruppe mit Bredericks Reagenz (**31**) und anschließender Cyclisierung mit Guanidiniumcarbonat zur Ausbildung des Aminopyrimidin-Heterozyklus (**32**) kommt. In der letzten Stufe sollte mit wässriger Flusssäure entschützt werden, um die gewünschten Produkte (**33**) zu erhalten (Abb. 24).

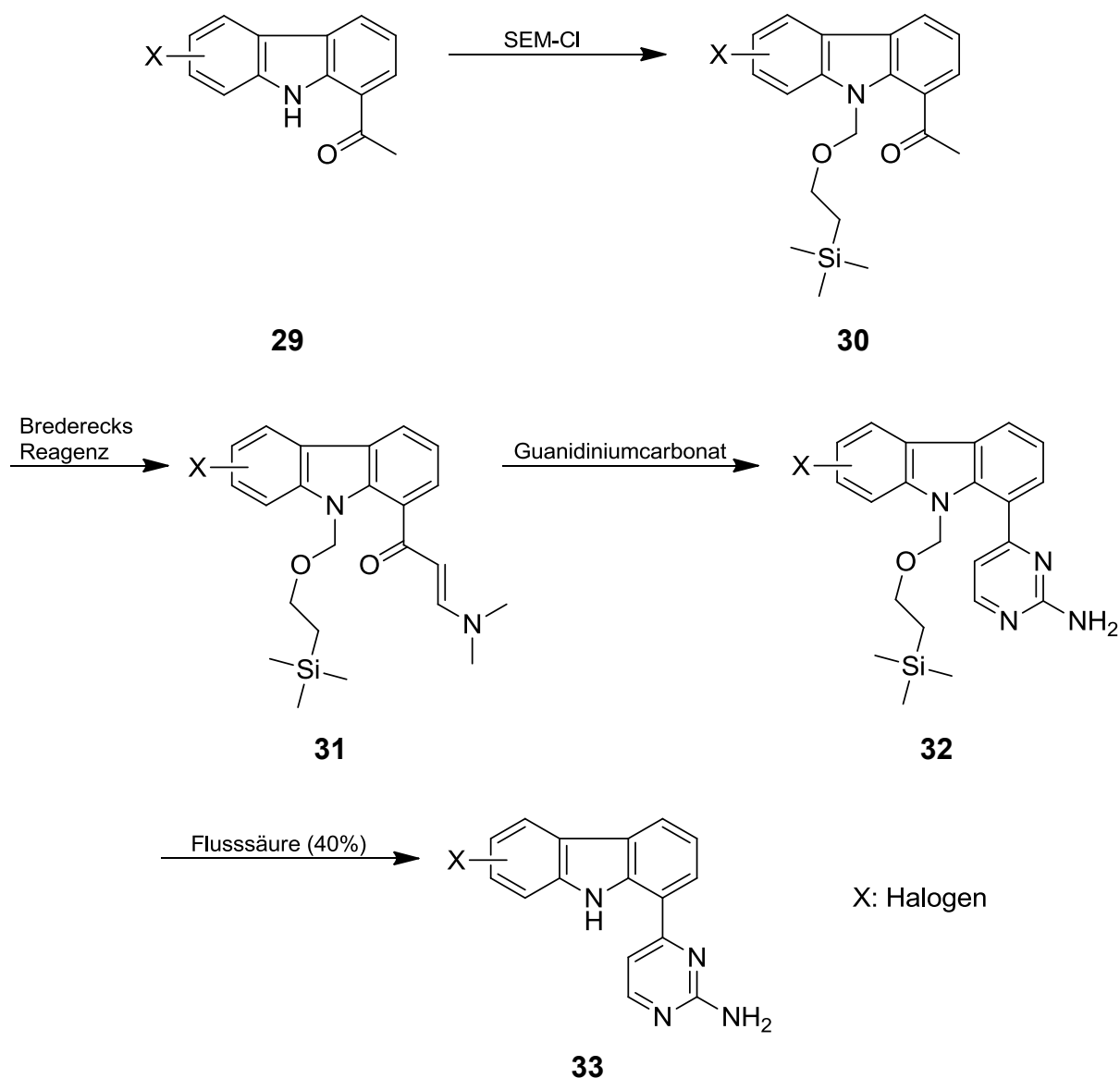
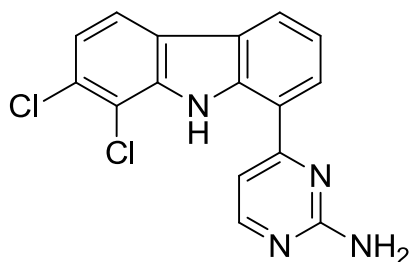


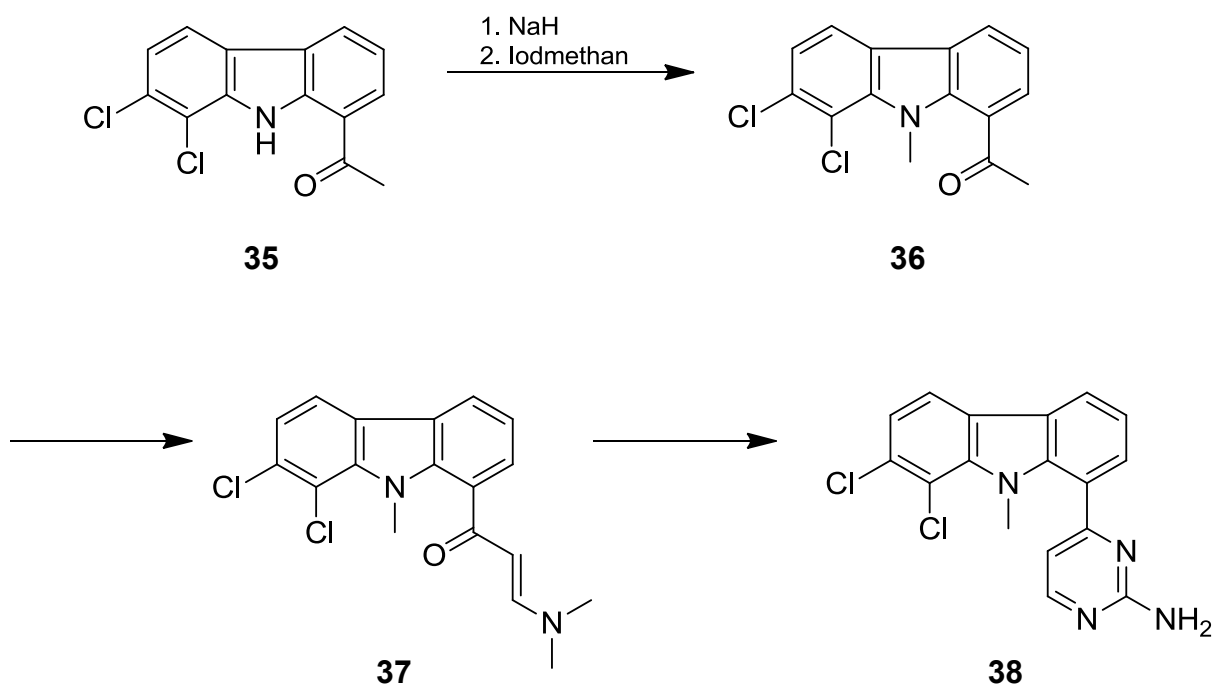
Abb. 24: Geplante Synthese der 4-(6-Halogen-9H-carbazol-1-yl)pyrimidin-2-amine

### 2.1.2. Kombination mit Strukturmerkmalen des Bauerin C

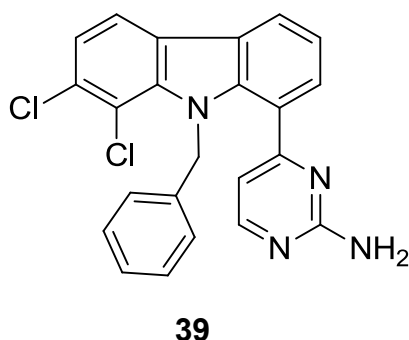
Die im vorherigen Abschnitt sowie in Abb. 24 erläuterte Synthese sollte die Möglichkeit eröffnen auch das 7,8-Dichlor-Motiv in Ring C einzuführen und somit die gewünschte Kombination des Desaza-Annomontins **1** mit Bauerin C **9** darzustellen (**34**, Abb. 25).

**34**Abb. 25: 4-(7,8-Dichlor-9*H*-carbazol-1-yl)pyrimidin-2-amin (**34**)

Um ein weiteres Kombinationsprodukt zu erhalten sollte in Anlehnung an die Struktur des Bauerin C eine Methylierung des Pyrrol-Stickstoffs erfolgen. Dies sollte auf Stufe des 1-Acetyl-7,8-dichlorcarbazols (**35**) durch Deprotonierung mittels Natriumhydrid und anschließende Alkylierung mit Iodmethan (**36**) möglich sein. Im Folgenden könnte dann sogar auf eine Schützung durch SEM-Cl verzichtet werden, wodurch sich die Darstellung von **38** gegenüber dem ursprünglichen Syntheschema um eine Stufe verkürzen sollte (Abb. 26).

Abb. 26: Geplante Synthese des *N*-Methyl-Derivates von **34**

Abschließend sollte noch die Einführung des sterisch anspruchsvolleren 9-Benzyl-Restes am Pyrrol-Stickstoff auf analogem Syntheseweg erfolgen (**39**, Abb. 27).

Abb. 27: 4-(9-Benzyl-7,8-dichlor-9*H*-carbazol-1-yl)pyrimidin-2-amin (**39**)

### 2.1.3. Variationen an Position 1

Um möglichst einfach eine große Anzahl verschiedener Variationen in 1-Position des Desaza-Annomontins zu erhalten, sollte 1-Bromcarbazol (**40**, Abb. 28) als Edukt Verwendung finden, welches rasch und effektiv durch Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen zu 1-Aryl- und Heteroarylcarbazolen umgesetzt werden kann. Eine Synthese von **40** ist in unserer Arbeitsgruppe bereits von Strödke<sup>42</sup> beschrieben worden.

Mit diversen Aryl- und Heteroarylboronsäuren bzw. -boronsäurepinacolestern sollte anschließend eine mikrowellenbasierte Suzuki-Reaktion<sup>104</sup> zum Zuge kommen (Abb. 28)<sup>4</sup>.

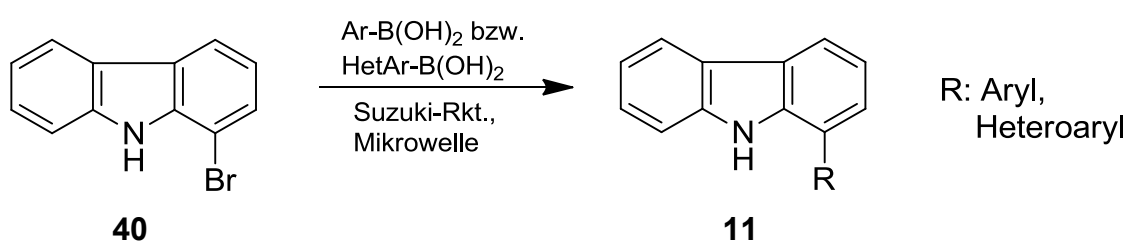


Abb. 28: Geplante Synthese von 1-substituierten Carbazolen

Da 2-Pyridin- und 4-Pyrimidinboronsäuren kommerziell nicht erhältlich waren, sollte zur Einführung dieser Reste eine alternative Methode verwendet werden, welche ebenfalls **40** als Edukt vorsah. In wasserfreiem Medium sollte mittels *tert*-Butyllithium ein Brom-Lithium-Austausch vorgenommen werden (**41**). Das entstandene Intermediat sollte anschließend in einer one-pot-reaction mit Pyridin bzw. Pyrimidin versetzt werden, so dass es zur nucleophilen Addition des lithiierten Carbazols an die ortho-Position des Stickstoffs kommt (**42** bzw. **43**). Bereits durch die wässrige

Aufarbeitung an Luftsauerstoff sollte im Folgenden die notwendige Dehydrierung zu **44** bzw. **45** stattfinden (Abb. 29).

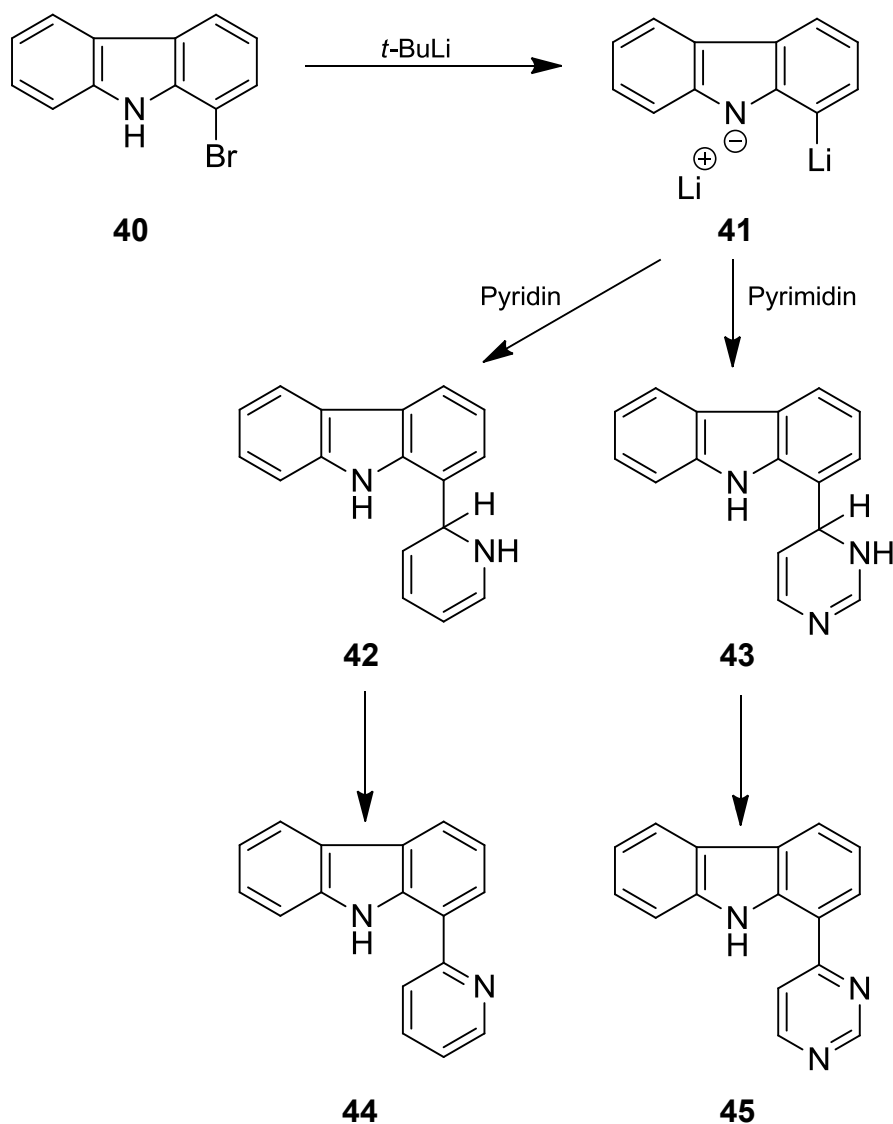


Abb. 29: Geplante Synthese von **44** und **45**

#### 2.1.4. Variationen am Desaza-Canthin-4-on

Um möglichst effizient zu unterschiedlich substituierten Desaza-Canthinon-Derivaten zu gelangen sollte von den zuvor synthetisierten 1-Acetylcarbazol-Derivaten ausgegangen werden. Wie die Arbeiten von Ströcke<sup>42</sup> bereits zeigten, kann am Pyrrol-Stickstoff ungeschütztes 1-Acetylcarbazol mit Brederecks Reagenz zum gewünschten Tetrazyklus zu umgesetzt werden.



Durch Einsetzen von bereits an Ring C substituierten 1-Acetylcarbazolen (**46**) sollten so die entsprechenden Desaza-Canthin-4-one (**47**) in nur einem Schritt generiert werden (Abb. 30).

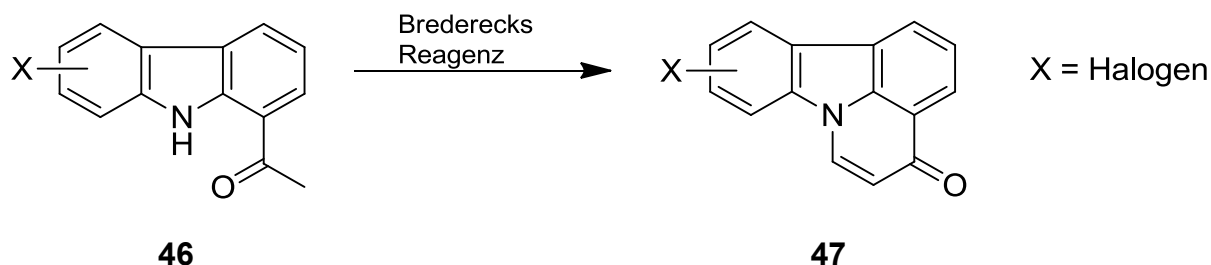


Abb. 30: Umsetzung von 1-Acetylcarbazolen (**46**) zu Desaza-Canthin-4-onen (**47**)

Da neuere Testergebnisse eine interessante biologische Aktivität des von Puzik<sup>106</sup> synthetisierten 5-Phenylcanthin-4-on aufzeigten, sollten auch an C-5 des Desaza-Canthin-4-ons Aryl- und Heteroarylsubstituenten eingeführt werden.

Das schon von Strödker<sup>42</sup> beschriebene Desaza-Canthin-4-on (**48**) sollte nach einer von Puzik<sup>106</sup> für Canthin-4-one entwickelten Methode mit *N*-Iodsaccharin zu 5-Iod-Desaza-Canthin-4-on (**49**) umgesetzt werden. Dieses wiederum ist nun für Suzuki-Reaktionen zugänglich und sollte dementsprechend durch Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen zu den gewünschten Verbindungen (**50**) führen (Abb. 31).

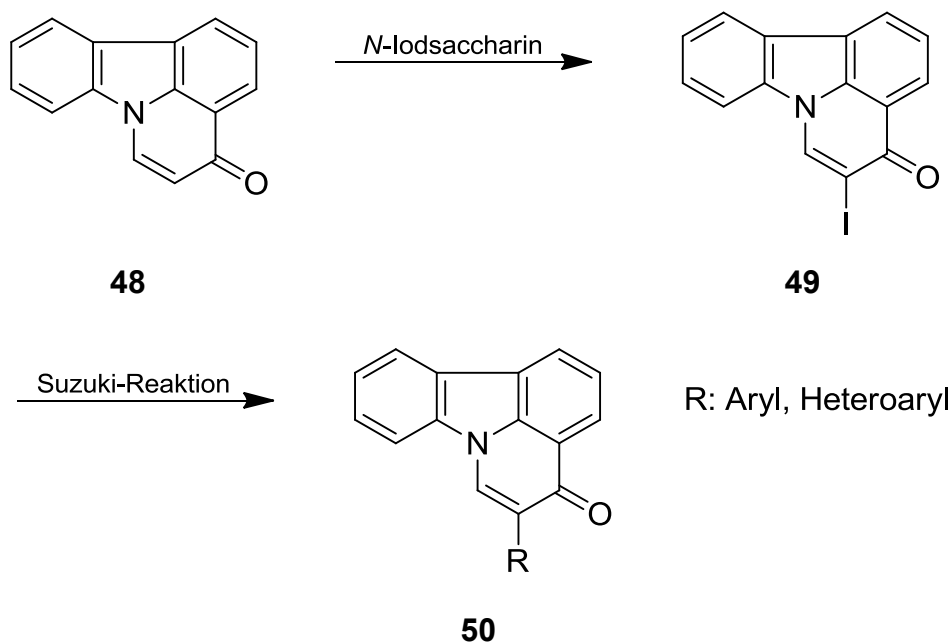


Abb. 31: Geplante Synthese von 5-substituierten Desaza-Canthin-4-onen

## 2.2. Leitstruktur: *N*<sup>1</sup>-Benzyl-6-brom-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-amin

### 2.2.1. Variationen der Substituenten an Ring C

Für die oben beschriebenen Synthesen waren an Ring C substituierte Tetrahydrocarbazol-1-one als Intermediate erforderlich. Der Vorteil, in einer Japp-Klingemann-Reaktion durch Verwendung unterschiedlich substituierter Aniline nahezu jeden gewünschten Substituenten an Ring C einbringen zu können, sollte auch für das neue Thema der *N*<sup>1</sup>-alkylierten Tetrahydrocarbazol-1-amine genutzt werden.

Ausgehend von den für obige Synthesezwecke geplanten Tetrahydrocarbazol-1-onen (**51**) sollten erste Analoga der Leitstruktur **13** durch reduktive Aminierung mit Benzylamin dargestellt werden (**14**, Abb. 32).

Weitere Variationen an Ring C sollten erst durchgeführt werden, wenn erste Testergebnisse Rückschlüsse auf Struktur-Aktivitäts-Beziehungen zuließen und eine etwaige Steigerung der biologischen Aktivität zu erwarten wäre.

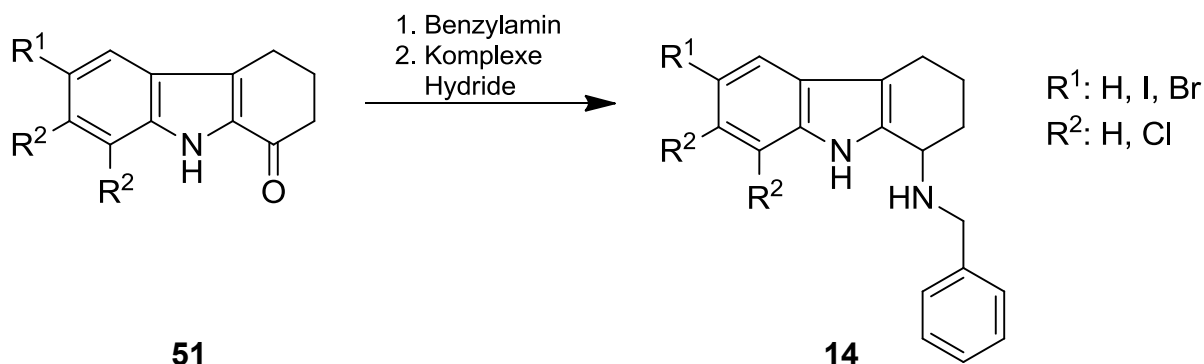
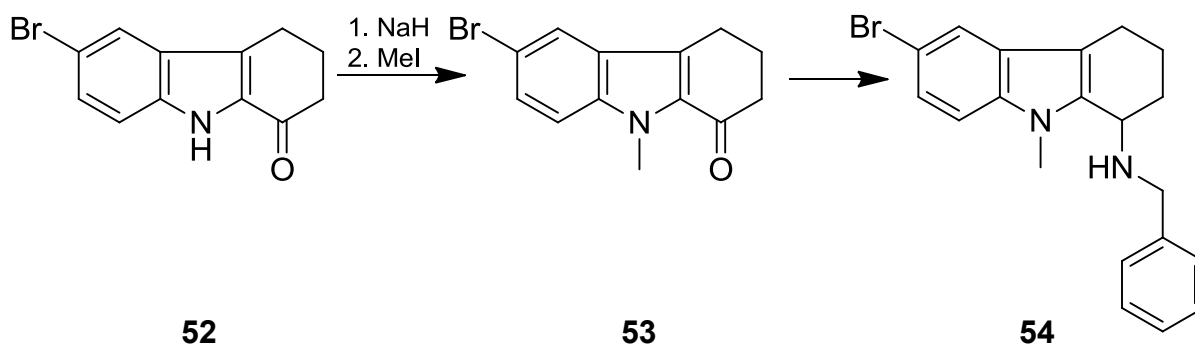


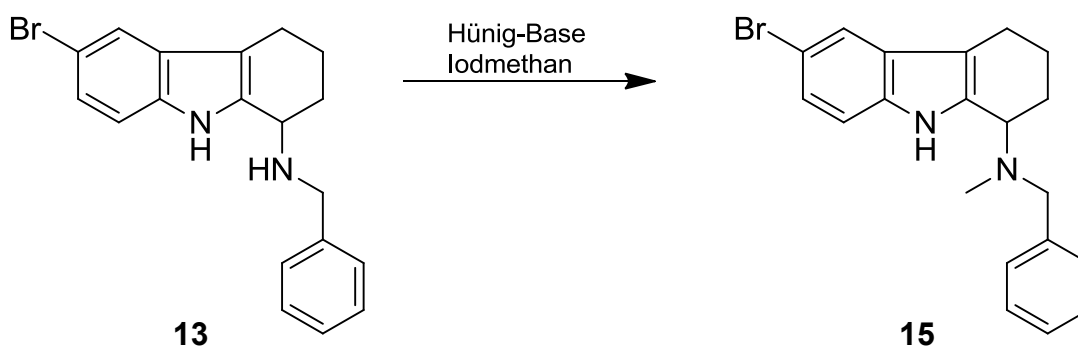
Abb. 32: Geplante Synthese der *N*<sup>1</sup>-Benzyltetrahydrocarbazol-1-amine

### 2.2.2. *N*-Alkylierte Analoga

Die Methylierung des Pyrrol-Stickstoffs sollte auf Stufe des 6-Bromtetrahydrocarbazol-1-ons (**52**) erfolgen. Durch Deprotonierung mit Natriumhydrid und anschließende Alkylierung mittels Iodmethan sollte es möglich sein, die geplante Verbindung **53** zu isolieren. Im folgenden Schritt würde dann erneut mit Benzylamin in Gegenwart eines komplexen Hydrids reaktiv aminiert um die Zielverbindung **54** zu erhalten (Abb 33).

Abb. 33: Geplante Synthese zur Methylierung von **13**

Für die Umsetzung des bekannten sekundären aliphatischen Amins **13** zum entsprechenden *N*<sup>1</sup>-Methyl-Derivat **15** boten sich eine reduktive Aminierung mit Formaldehyd und einem Reduktionsmittel (z.B. Natriumcyanoborhydrid) aber auch (trotz des Risikos der Bildung quartärer Ammoniumverbindungen) die direkte *N*-Methylierung mit Iodmethan in Gegenwart einer Hilfsbase an. In Anlehnung an Boggs<sup>107</sup> sollte Hünig-Base<sup>108</sup> (Diisopropylethylamin) verwendet werden (Abb. 34).

Abb. 34: Geplante *N*<sup>1</sup>-Methylierung von **13**

### 2.2.3. Variationen der basischen Seitenkette

Um Verbindungen mit neuen basischen Seitenketten zu erhalten sollte die in Abb. 33 gezeigte Synthese mit weiteren Aminen durchgeführt werden. Durch die Verwendung von Cyclohexylamin und den späteren Zusatz von Natriumborhydrid als Reduktionsmittel sollte **16** erhalten werden.

Neben Natriumborhydrid könnten auch andere komplexe Hydride wie Natriumcyanoborhydrid oder Natriumtriacetoxymborhydrid eingesetzt werden. Aufgrund der guten Erfahrungen in unserer Arbeitsgruppe sollte vorzugsweise Natriumborhydrid verwendet werden. Im Gegensatz zu den anderen genannten Reduktionsmitteln sollten hierbei Amin und Keton, unter Zusatz von katalytischen

Mengen an Magnesiumperchlorat, zunächst zum entsprechenden Imin umgesetzt werden bevor Natriumborhydrid zugesetzt wird. Bei einer anfänglichen Zugabe des Hydrids besteht das Risiko, dass nur das Keton **52** zum Alkohol reduziert wird. Sollte die Methode jedoch nicht zur geplanten Zielverbindung führen, könnten alternativ die anderen komplexen Hydride unter Säurekatalyse angewandt werden.

Die weitere Syntheseplanung sah die Einführung von Benzylpiperidinamin (zu **55**) und Benzylpiperidinetanamin (zu **56**, Abb. 35) vor.

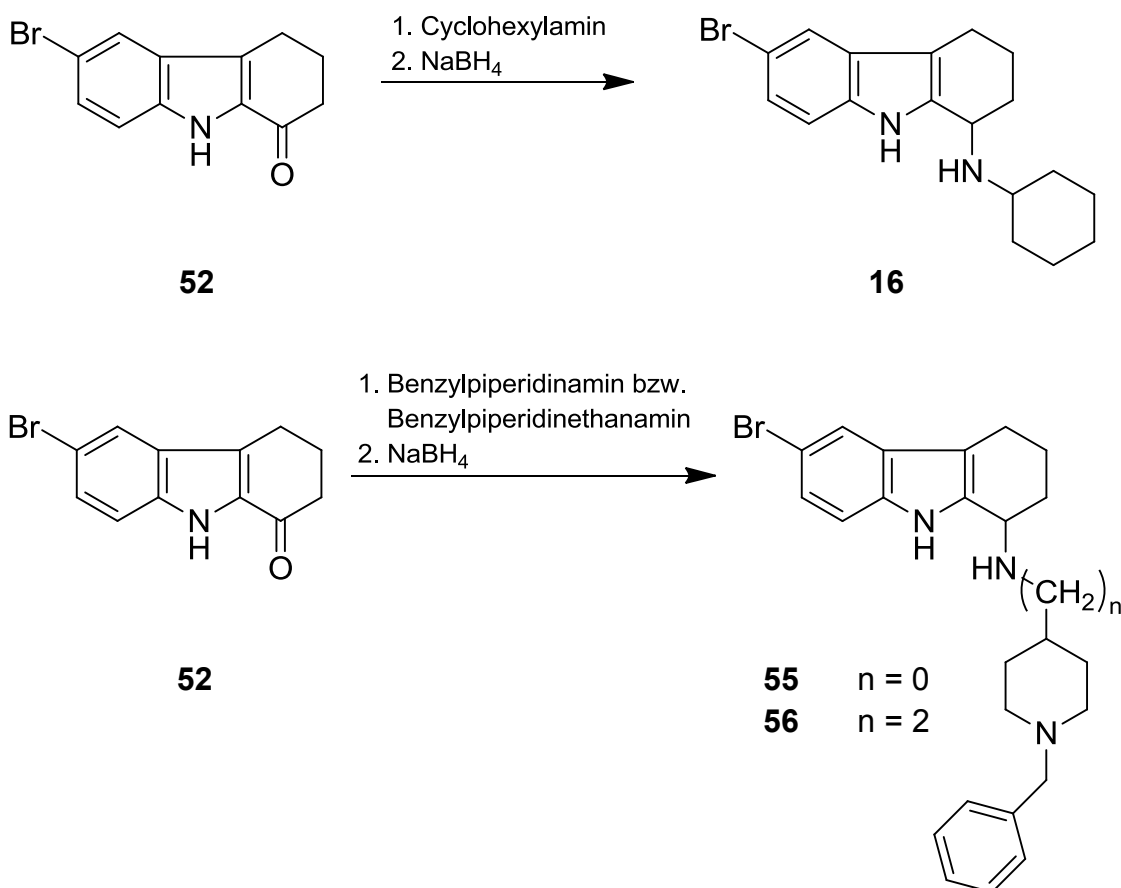
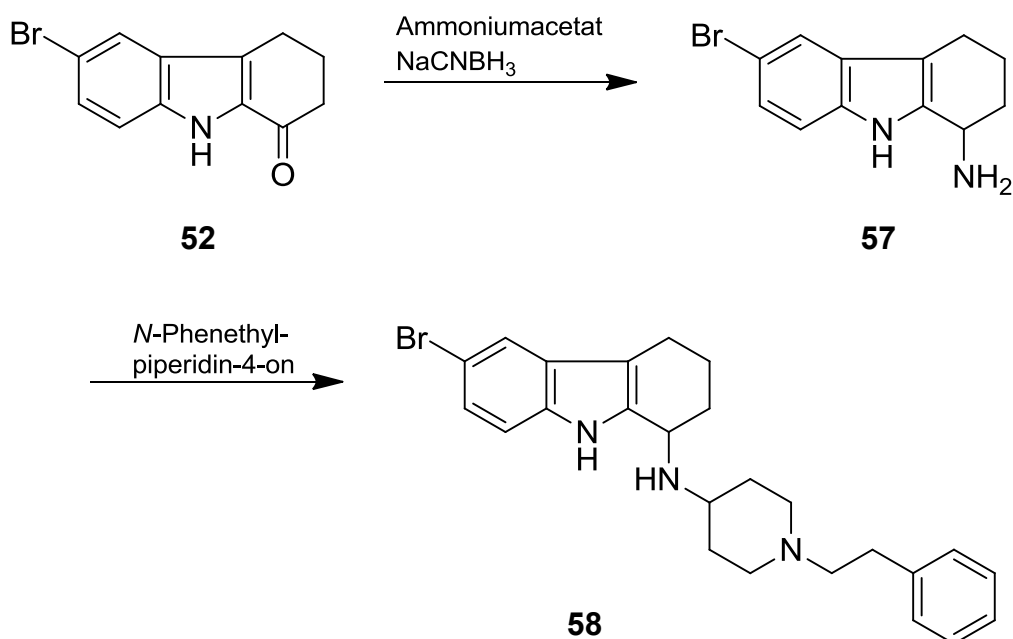


Abb. 35: Geplante Einführung neuer basischer Seitenketten

Des Weiteren sollte der Benzyl-Rest von **55** um eine CH<sub>2</sub>-Einheit verlängert werden. Da kein entsprechendes *N*-(Phenethyl)piperidin-4-amin zur Verfügung stand, jedoch das analoge Keton-Derivat, sollte eine alternative Synthesefolge eingesetzt werden. Das Keton **52** sollte zunächst mit Ammoniumacetat in Gegenwart von Natriumcyanoborhydrid zum primären Amin **57** umgesetzt werden, bevor man anschließend durch reduktive *N*-Alkylierung mit 1-Phenethylpiperidin-4-on die geplanten Verbindung **58** erhalten sollte (Abb. 36).

Abb. 36: Geplante Synthese von **58**

#### 2.2.4. Veränderung der Ringgröße des Ringes A

Um auch die Bedeutung der Ringgröße des Ringes A abzuklären, sollten Fünf- und Siebenring-Analoga synthetisiert werden. Hierfür war es erforderlich, die entsprechenden cyclischen Ketone **59** und **61** als Intermediate herzustellen.

Analog zur Leitstruktur sollte die Brom-Substitution an Ring C beibehalten werden, während die basische Seitenkette (R) bereits anhand der neuesten Testergebnisse ausgewählt werden sollte.

Die benötigten Ketone sollten sich nach Japp-Klingemann aus 4-Bromanilin und entsprechenden Cyclopentanon- bzw. Cycloheptanon-2-carbonsäureestern herstellen lassen (Abb. 37). Nachfolgende reduktive Aminierungen mit geeigneten primären Aminen sollten dann zu den Zielverbindungen **60** und **62** führen.

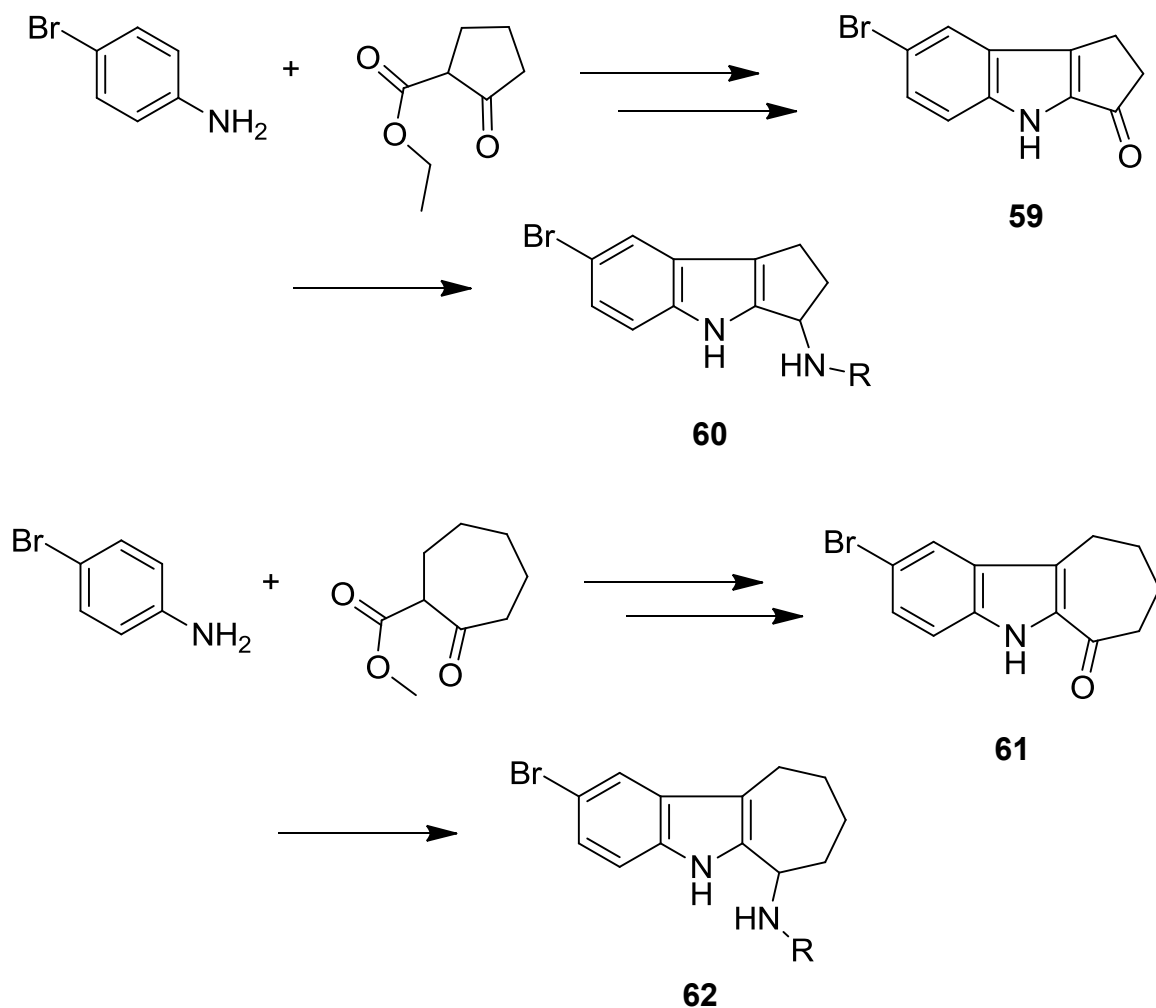


Abb. 37: Geplante Variationen der Ringgröße von Ring A

### 2.2.5. Zielstruktur: Kombination der aktivsten Substituenten

Die endgültige Zielstruktur sollte nach Auswertung der biologischen Testergebnisse ermittelt werden. Hierbei sollten die jeweils aktivsten Reste am Tetrahydrocarbazol-Grundgerüst kombiniert werden (**19**, Abb. 38).

Abschließend sollte zudem versuchsweise einmal ein Trifluormethyl- und ein Cyano-Substituent ( $R_1$ ) an Ring C eingeführt werden (Abb. 38).

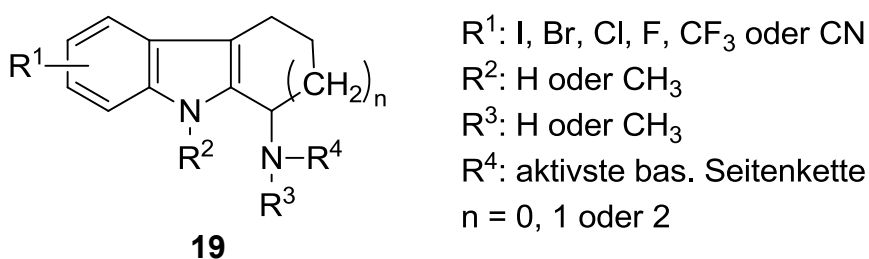


Abb. 38: Schematische Darstellung der Zielstruktur

## C Synthesen

Das Synthesekapitel ist in drei große Abschnitte unterschiedlicher Zielsetzung aufgeteilt.

Im ersten Abschnitt werden kurz die wichtigsten literaturbekannten Carbazol-Synthesen beschrieben um einen groben Überblick zu gewährleisten und gleichzeitig aufzuzeigen, auf welche unterschiedlichen Arten, ausgehend von verschiedenen Edukten, eine Darstellung möglich ist.

Der zweite Teil befasst sich mit der Synthese von Analoga des Desaza-Annomontins sowie dessen Kombination mit Strukturelementen des Bauerin C. Ziel war es, hierdurch neue Kinase-Inhibitoren zu erhalten, deren Aktivität und Selektivität die der Muttersubstanzen nach Möglichkeit deutlich übertrifft.

Im dritten Abschnitt werden Substanzen mit einem 2,3,4,9-Tetrahydro-1*H*-carbazol-1-amin-Grundgerüst behandelt. In dieser Verbindungsklasse sollten Analoga synthetisiert werden, die nicht nur signifikante Aktivitäten im Bereich der Alzheimer-Pathologie zeigen, sondern bis dato auch unbekannt und damit patentierbar wären. Die Strukturvariationen sollten dabei regelmäßig durch neueste Testergebnisse geleitet werden, um schließlich zu einer optimierten Zielsubstanz zu gelangen.

### 1. Allgemeine Methoden zur Darstellung von Carbazolen

Aufgrund des vielfältigen Interesses an Carbazol-Alkaloiden und biologisch aktiven Substanzen mit Carbazol-Grundgerüst ist mittlerweile eine große Anzahl unterschiedlicher Synthesemethoden entwickelt und publiziert worden. Lit.<sup>94</sup> fasst diese sehr gut zusammen.

#### 1.1. Darstellung von Carbazolen durch Desoxygenierung von Nitrobiphenylen

Zur Darstellung von Carbazolen häufig verwendete Vorstufen sind Biphenyle mit einem Nitro-Substituenten in *ortho*-Position (**63**). Watermann und Vivian<sup>109</sup> zeigten, dass durch den Sauerstoffentzug mittels Eisen(II)oxalat die besten Ergebnisse für den Ringschluss zum Carbazol (**64**) zu beobachten waren (Abb. 39). Eisenoxalat stellt hierbei eine Quelle für aktives Eisenoxid dar, welches durch den Zerfall der

Muttersubstanz bei Temperaturen von über 190°C neben Kohlenmonoxid und Kohlendioxid entsteht. Die benötigten hohen Reaktionstemperaturen stellen gleichzeitig eine Grenze in der Anwendbarkeit der Methode für Strukturen mit thermolabilen funktionellen Gruppen dar.

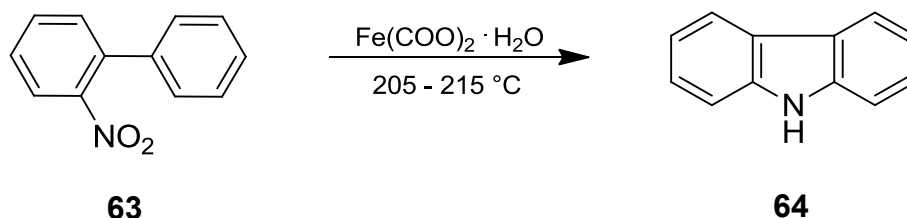


Abb. 39: Synthese von Carbazol durch Desoxygenierung von Nitrobiphenyl

Eine ähnliche Reaktion entwickelten Cadogan et al.<sup>110</sup> unter Verwendung von Triethylphosphit als Lösungs- und gleichzeitig Reduktionsmittel. Ein Vorteil dieser Methode ist die Durchführbarkeit in Gegenwart einer Vielzahl von funktionellen Gruppen am Nitrobiphenyl-Edukt um zu entsprechend substituierten Carbazolen zu gelangen<sup>110</sup>.

Smitrovich und Davies<sup>111</sup> beschrieben 2004 eine neuere Methode der Umsetzung in Gegenwart von Kohlenmonoxid unter Palladium- bzw. Ruthenium-Katalyse.

## 1.2. Darstellung von Carbazolen aus Azidobiphenylen

Die Darstellung von Carbazolen aus *ortho*-Azidobiphenylen (**65**) wird allgemein in zwei Methoden der Zersetzung unterteilt: Eine thermische und eine photolytische (Abb. 40)<sup>112, 113</sup>. Während die thermische Zersetzung bessere Ausbeuten liefert, wird die photolytische bevorzugt in Gegenwart von thermolabilen Substituenten am Azidobiphenyl-Edukt eingesetzt.

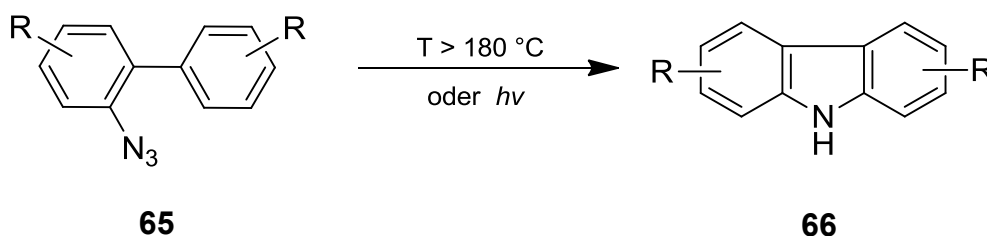


Abb. 40: Synthese von Carbazolen aus Azidobiphenylen

In mehreren Publikationen wurde der Mechanismus des Ringschlusses zum Carbazol untersucht. Es wird angenommen, dass sich durch Abspaltung von



Stickstoff zunächst ein Nitren bildet, welches anschließend den Ringschluss zum 9a-Hydro-9*H*-carbazol vollzieht. Durch eine [1,5]sigmatrope Umlagerung wird die Aromatizität wieder hergestellt und das gewünschte Carbazol (**66**) erhalten<sup>114, 115</sup>.

Der Mechanismus der photolytischen Umsetzung, welche bei Raumtemperatur und damit bei wesentlich milderen Bedingungen stattfindet, wurde von Sundberg et al.<sup>116</sup> untersucht.

### 1.3. Darstellung von Carbazolen durch Cyclisierung von 2,2'-Diaminobiphenylen

Täuber beschrieb bereits Ende des 19. Jahrhunderts eine Carbazol-Synthese durch Cyclisierung von 2,2'-Diaminobiphenyl (**67**)<sup>117, 118</sup>. Auch hier werden hohe Reaktionstemperaturen benötigt. Im Säuren kommt es dabei unter Eliminierung von Ammoniak zum Ringschluss und der fast quantitativen Umsetzung zum Carbazol (**64**, Abb. 41). Der Anwendung dieser Methode sind allerdings durch die geringe Anzahl an kommerziell verfügbaren 2-2'-Diaminobiphenylen enge Grenzen gesetzt<sup>94</sup>.

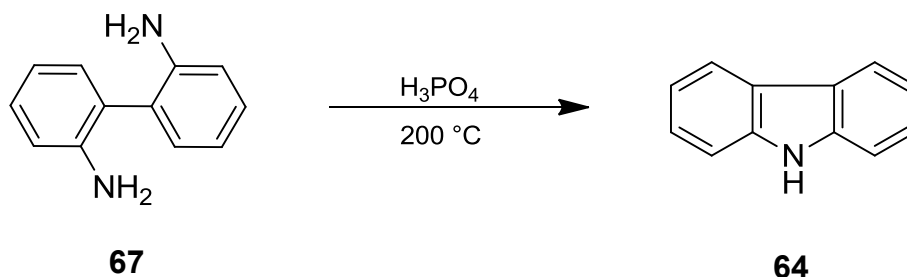


Abb. 41: Carbazol-Synthese durch Cyclisierung von 2,2'-Diaminobiphenyl

Später wurde noch eine vereinfachte Version der Täuberschen Carbazol-Synthese publiziert, die zeigt, dass Nitro- und Chlorsubstituenten am Biphenyl-Edukt problemlos vertragen werden und so entsprechend substituierte Carbazole zu erhalten sind<sup>119</sup>.

#### 1.4. Darstellung von Carbazolen durch Cyclisierung von Arylhydrazonen

Die wohl bekannteste und am weitesten verbreitete Möglichkeit zur Darstellung von Carbazolen ist interessanterweise eine mehrstufige Synthese, bei der zunächst die entsprechenden 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazole hergestellt werden, bevor man durch Dehydrierung derselben zum gewünschten vollaromatischen Produkt gelangt.

Man unterteilt hierbei im Wesentlichen in zwei Methoden: Zum einen in die Fischer-Borsche-Synthese<sup>120</sup>, bei welcher (substituiertes) Phenylhydrazin (**68**) als Edukt verwendet und im Säuren mit Cyclohexanon zum Arylhydrazone (**69**) umgesetzt wird (Abb. 42).

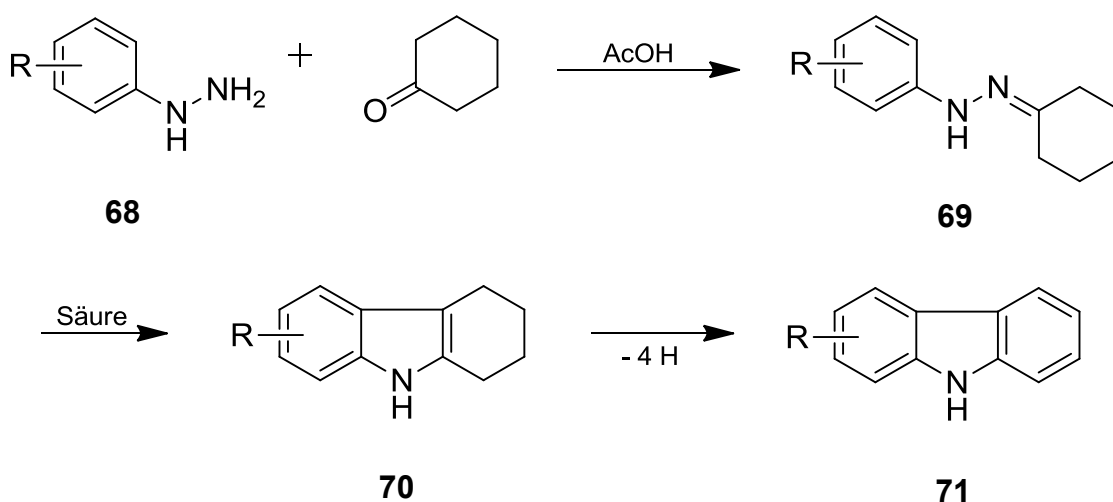


Abb. 42: Carbazol-Synthese nach Fischer-Borsche

Zum anderen in die Japp-Klingemann Methode, bei der Aniline zunächst diazotiert und dann mit 2-Formylcyclohexanon oder Cyclohexanon-2-carboxylat zum entsprechenden 2-Oxoarylhydrazone (**72**) gekoppelt werden (2.1.1., Abb. 51). Das nach Ringschluss durch Fischer-Cyclisierung erhaltene 1,2,3,4-Tetrahydrocarbazol-1-on (**73**) muss zur Eliminierung der Ketonfunktion anschließend mit Hydrazinhydrat in alkalischer Lösung unter Rückfluss erhitzt werden (Wolff-Kishner-Reduktion) um – analog der Fischer-Borsche-Synthese – **70** zu erhalten (Abb. 43), bevor auch hier bevorzugt mit Chloranil oder Palladium auf Aktivkohle zum entsprechenden Carbazol **71** dehydriert werden kann (Abb. 42)<sup>121, 122</sup>. Diese Reaktion wurde in der vorliegenden Arbeit zur Synthese diverser Grundstufen verwendet und wird daher in Abschnitt 2.1.1. noch ausführlicher beschrieben.

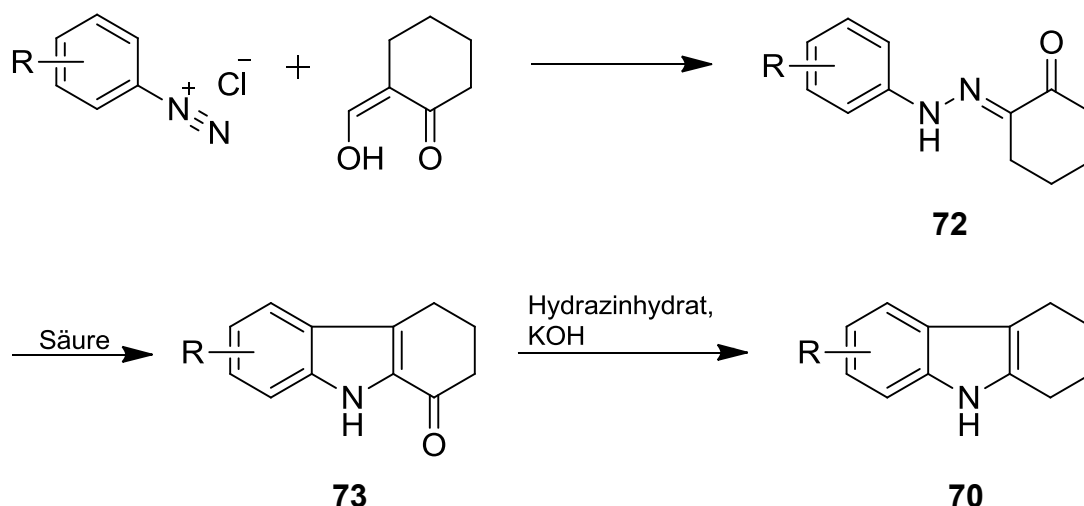


Abb. 43: Carbazol-Synthese mit Japp-Klingemann-Reaktion

## 1.5. Darstellung von Carbazolen durch diverse Anellierungsmethoden

### 1.5.1. Darstellung über Diels-Alder Reaktion

Es sind diverse Synthesen von substituierten Carbazolen via Diels-Alder Reaktionen veröffentlicht worden<sup>123</sup>. Eine bekannte Methode ist die Cycloaddition von Vinylindolen mit unterschiedlichen Dienophilen, wodurch recht effektiv polyfunktionalisierte Carbazole (**76**) erhalten werden. Reaktionen von substituierten 3-Vinylindolen (**74**) werden in der Regel säurekatalysiert durchgeführt, wodurch die Ausbeute deutlich steigt<sup>94</sup>. Das in Abb. 44 gezeigte Dienophil (**75**) kann statt der Ethin- auch eine Ethen- Partialstruktur besitzen<sup>124</sup>. Die Darstellung verläuft auch hier über die Zwischenstufen des Tetrahydro- bzw. Dihydrocarbazols<sup>125</sup>.

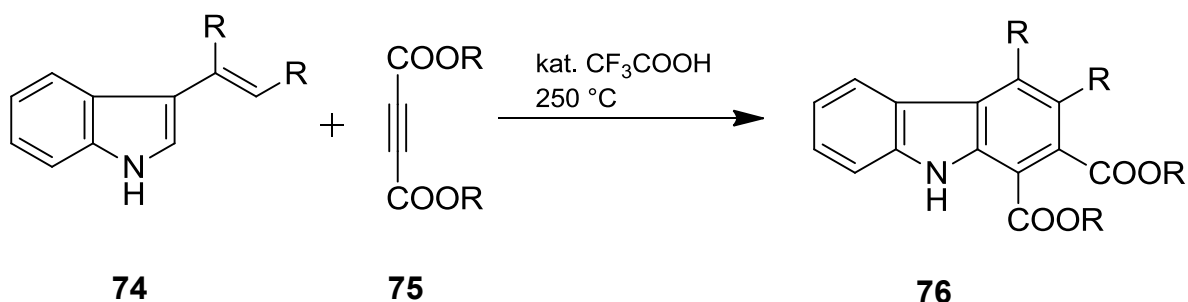


Abb. 44: Carbazol-Synthese via Diels-Alder Reaktion

Später wurde diese Methode auch mit unsubstituierten 2-Vinylindolen<sup>126</sup> beschrieben und zur Darstellung einer Vielzahl von entsprechend 1,2-unsubstituierten Carbazolen verwendet<sup>127</sup>.



### 1.5.4. Synthese anellierter Carbazole nach Bucherer

Bucherer untersuchte Anfang des 20. Jahrhunderts die „Einwirkung von Hydrazinen auf  $\beta$ -Naphthole (**82**) in Gegenwart von Bisulfit“<sup>134</sup> und beschrieb dabei die Synthese von Benzocarbazol (Abb. 47). Unter Verwendung von Phenylhydrazin (**83**) findet die Umsetzung analog der Fischer-Indol-Synthese statt und führt zum entsprechend benzoanelierten Produkt (**84**). Alternativ können auch  $\alpha$ -Naphthol sowie  $\alpha$ - und  $\beta$ -Naphthylamin eingesetzt werden<sup>135, 136</sup>.

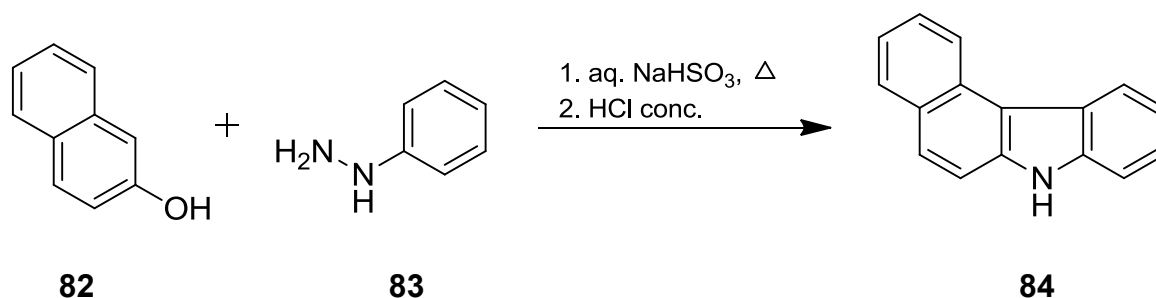


Abb. 47: Bucherer-Synthese anellierter Carbazole

### 1.5.5. Darstellung von Carbazolen durch oxidative Cyclisierung von Diarylaminen

Die Cyclisierung von Diphenylaminen ist eine elegante Methode zur Darstellung substituierter Carbazole<sup>94</sup>. Um die benötigten Diphenylamine zu erhalten, werden vor allem die Buchwald-Hartwig- und die Ullmann-Goldberg-Synthese verwendet.

Nach Buchwald-Hartwig braucht man neben den entsprechend substituierten Anilinen (**86**) geeignete Halogenaromaten oder Aryltriflate (**85**) als Edukte<sup>137, 138</sup>. Diese werden mit katalytischen Mengen von Palladium(0)-Komplexen unter milden Reaktionsbedingungen und in guten Ausbeuten zu den gewünschten Diphenylamin-Intermediaten (**87**) umgesetzt (Abb. 48, oben). Dies stellt einen deutlichen Vorteil gegenüber der Ullmann-Goldberg-Synthese dar<sup>139</sup>.

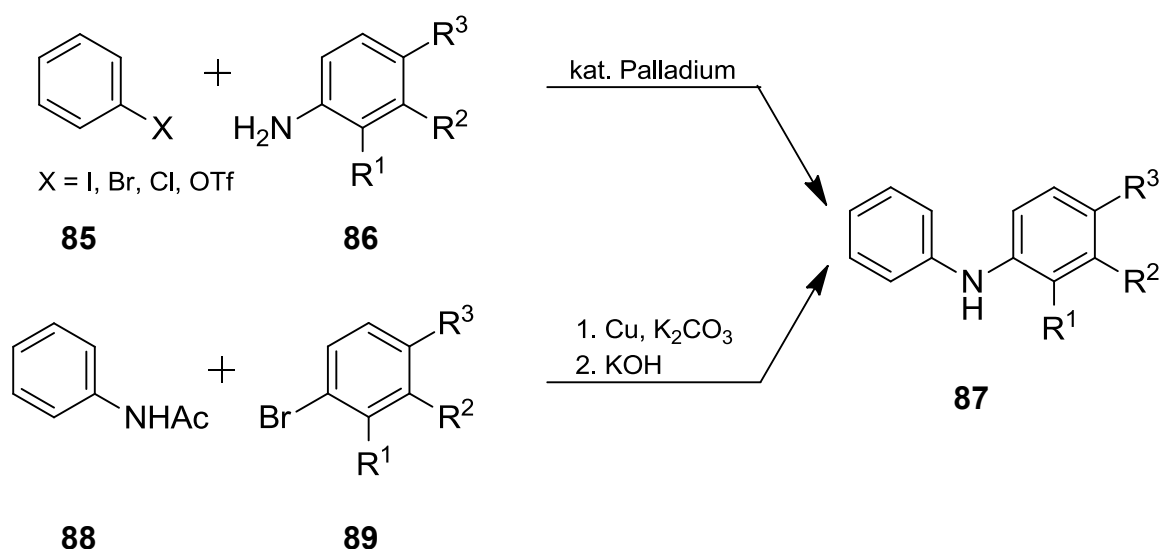


Abb. 48: Synthese nach Buchwald-Hartwig und Ullmann-Goldberg

Bei Letzterer wird Acetanilid (**88**) mit einem (substituierten) Halogenaromaten (**89**) und Kupfer umgesetzt und anschließend alkalisch hydrolysiert. Vor allem für den ersten Schritt werden dabei sehr drastische Bedingungen benötigt (Abb. 48, unten). Die erhaltenen Diphenylamine (**87**) können auf unterschiedlichen Wegen zu den gewünschten Carbazolen (**90**) cyclisiert werden (Abb. 49)<sup>140</sup>. Eine Methode, die viele Substituenten toleriert und daher am häufigsten Verwendung findet, ist die intramolekulare Palladium(II)-vermittelte oxidative Cyclisierung<sup>141</sup>. Die für diese Synthese notwendige Menge an Palladium(II)acetat variiert dabei zwischen einem Äquivalent bei höchstens sehr schwach elektronenziehenden Substituenten und bis zu zwei Äquivalenten im Verein mit verlängerter Reaktionszeit bei stark desaktivierten Aromaten<sup>141</sup>. Einige weitere Methoden, unter anderem die Verwendung von Kupferacetat, um das Palladiumsalz durch Regenerierung nur in katalytischen Mengen einsetzen zu müssen, sind in letzter Zeit beschrieben worden<sup>142-145</sup>.

Daher ist die Möglichkeit der Cyclisierung auf photochemischem Wege oder gar thermisch in Gegenwart von elementarem Iod bei 350 °C, bzw. Platin bei 450-540 °C nur noch von begrenzter Bedeutung<sup>146</sup>.

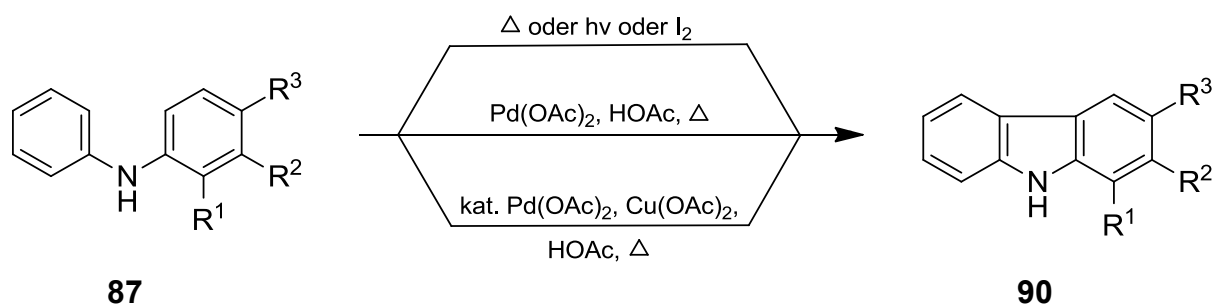


Abb. 49: Carbazole durch oxidative Cyclisierung von Diarylaminen

### 1.5.6. Metall-vermittelte Darstellung von Carbazolen

In jüngerer Vergangenheit beschrieben Knölker *et al.* diverse Metall-vermittelte Darstellungen, die sich insbesondere für die Totalsynthesen von Carbazolalkaloiden eignen<sup>146</sup>. Dabei werden häufig Tricarbonyl-eisen-koordinierte Cyclohexadienylkationen (**91**) als Elektrophile für die elektrophile aromatische Substitution an elektronenreiche Arylamine (**92**) verwendet (Abb. 50)<sup>94</sup>. In Folge der anschließenden Arylamincyclisierung von **93**, die meist mit aktiviertem Mangandioxid durchgeführt wird, erhält man das entsprechend substituierte Carbazol **95**<sup>147</sup>. Beschrieben wurde auch die Substitutionsreaktion samt oxidativer Cyclisierung mit Luftsauerstoff zum 4b,8a-Dihydro-9*H*-carbazol **94**, welches nach Demetallierung und Oxidation ebenfalls **95** ergibt (Abb. 50)<sup>148</sup>. Diese Variante benötigt zwar deutlich längere Reaktionszeiten, gewinnt jedoch aus ökologischen Gründen zunehmend an Bedeutung<sup>94</sup>.

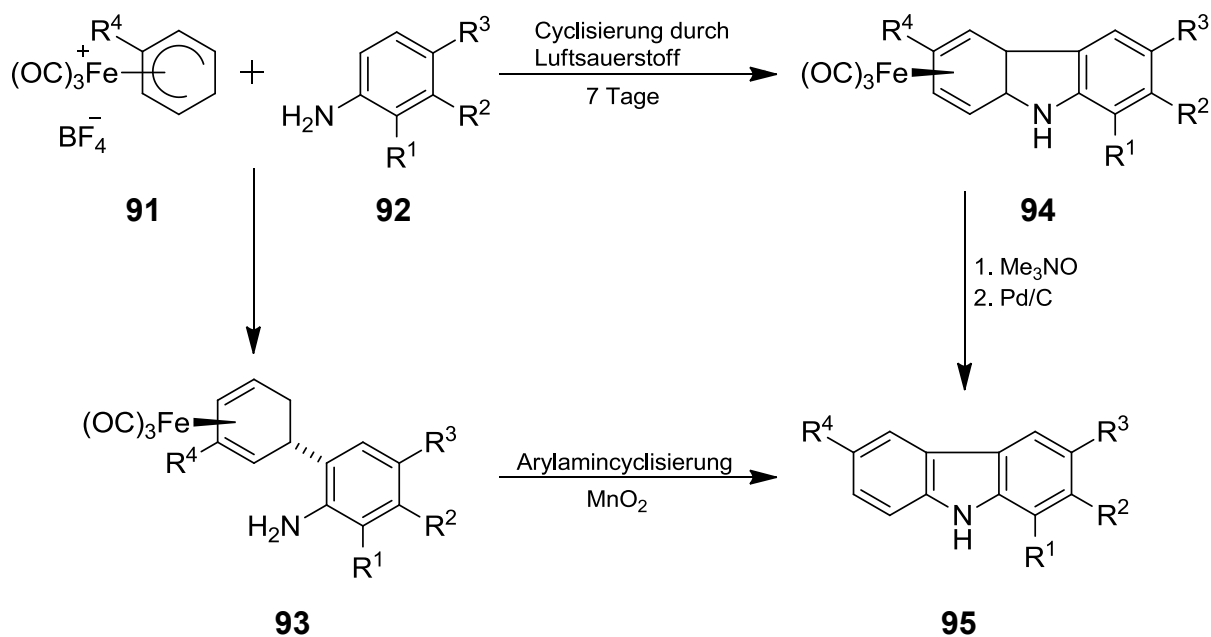


Abb. 50: Eisen-vermittelte Darstellung substituierter Carbazole

Je nach Problemstellung und Synthesevorhaben kann man auch auf Molybdän-Komplexe zurückgreifen. Diese Synthesen verlaufen analog der Eisen-vermittelten Herstellung von Carbazolen und können sowohl für höhere Ausbeuten sorgen als auch neuartig substituierte Produkte zugänglich machen<sup>149</sup>.



## 2. Analoga von Desaza-Annomontin

### 2.1. Einführung von Substituenten an Position 6

#### 2.1.1. Synthese von 6-substituierten 2,3,4,9-Tetrahydro-1*H*-carbazol-1-onen

Zur Darstellung an Ring C substituiert Tetrahydrocarbazol-1-one bediente sich in unserem Arbeitskreis schon zuvor Ritter<sup>101</sup> einer Synthesestrategie von Abramovitch<sup>150, 151</sup>. Ein großer Vorteil dieser Methode ist die Verwendung von Anilinen. Da eine sehr große Anzahl von Anilinen unterschiedlichster Substitutionsmuster kommerziell erhältlich ist, muss lediglich ein entsprechendes ausgewählt werden, um zum geplanten Tetrahydrocarbazol-1-on-Derivat zu gelangen.

Im ersten Schritt der Synthese wird das Anilin **96** in salzsaurer Lösung mit Natriumnitrit diazotiert. Aufgrund der geringen Stabilität der Diazoniumsalze **97** muss die Temperatur konstant unter 5 °C gehalten werden. Nach Zugabe von zuvor verseiftem Ethyl-2-oxocyclohexancarboxylat **98** kommt es in einer Japp-Klingemann-Reaktion<sup>152, 153</sup> zum elektrophilen Angriff des Aryldiazoniumkations an das anionische Kohlenstoffatom der Methin-Komponente und unter Decarboxylierung zur Ausbildung des entsprechenden Hydrazons **72**. Durch anschließendes Erhitzen in wasserfreier Ameisensäure wird durch eine Fischer-Cyclisierung<sup>154</sup> der Ringschluss zum Tetrahydrocarbazol-1-on **73** vollzogen (Abb. 51).

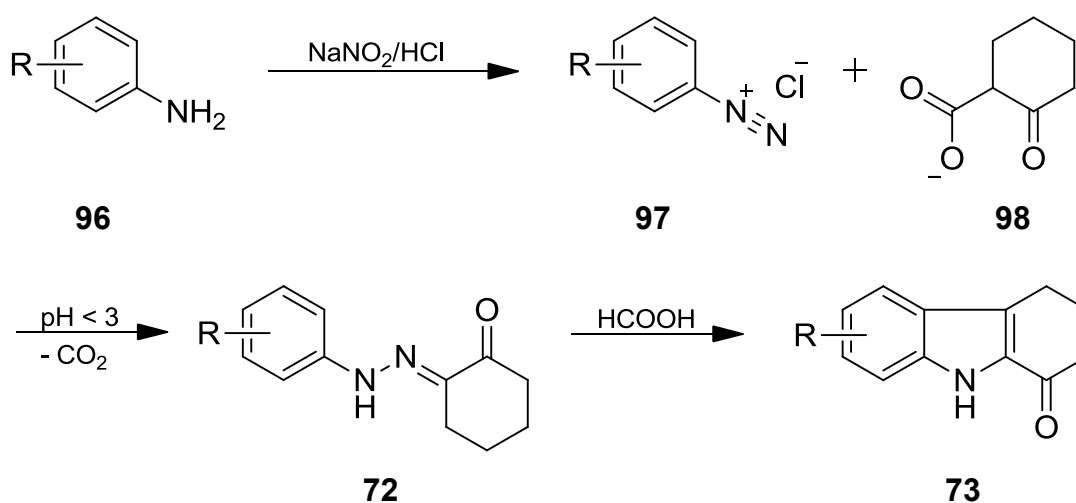


Abb. 51: Synthese von an Ring C substituierten Tetrahydrocarbazol-1-onen

Es erwies sich hierbei als vorteilhaft von dem von Abramovitch<sup>150</sup> genannten und auch von Ritter<sup>101</sup> beachteten pH-Optimum (ca. 4) abzuweichen und stärker anzusäuern. Zusammen mit einer späteren Aufreinigung des Produkts **73** durch Umkristallisation aus wässrig-alkoholischer Lösung an Stelle der Durchführung einer entsprechenden Flashsäulenchromatographie ließen sich die Ausbeuten auch in großen Ansätzen deutlich steigern.

Da die Reaktivität der Halogene als Abgangsgruppe bei Palladium-katalysierten Kupplungsreaktionen in der Reihenfolge  $F < Cl < Br < I$  deutlich zunimmt, wurde nach oben beschriebener Methode zunächst aus 4-Iodanilin das 6-Iod- (**22**) und aus 4-Bromanilin das 6-Brom-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-on (**52**) hergestellt (Abb. 52).

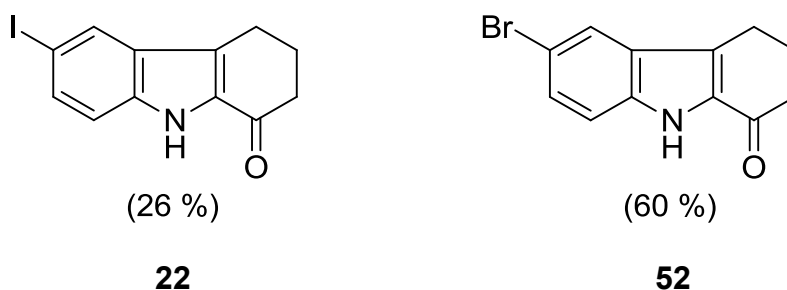
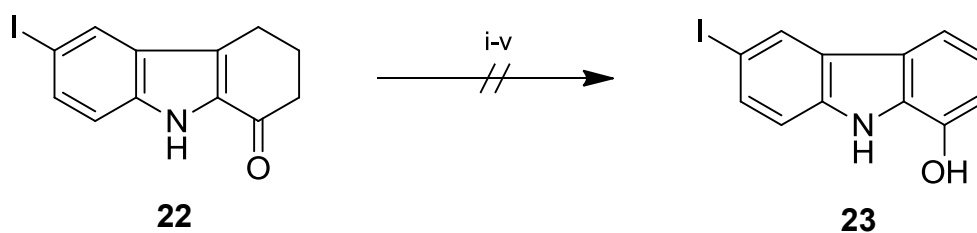


Abb. 52: 6-Iod- (**22**) und 6-Brom-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-on (**52**)

### 2.1.2. Synthese von 6-Iod-9*H*-carbazol-1-ol (**23**)

Von der Tetrahydrocarbazol-Struktur **22** ausgehend wurden verschiedene Oxidationsmethoden untersucht, um zum vollaromatischen Tricyclus des 6-Iod-9*H*-carbazol-1-ol (**23**) zu gelangen (Abb. 53).

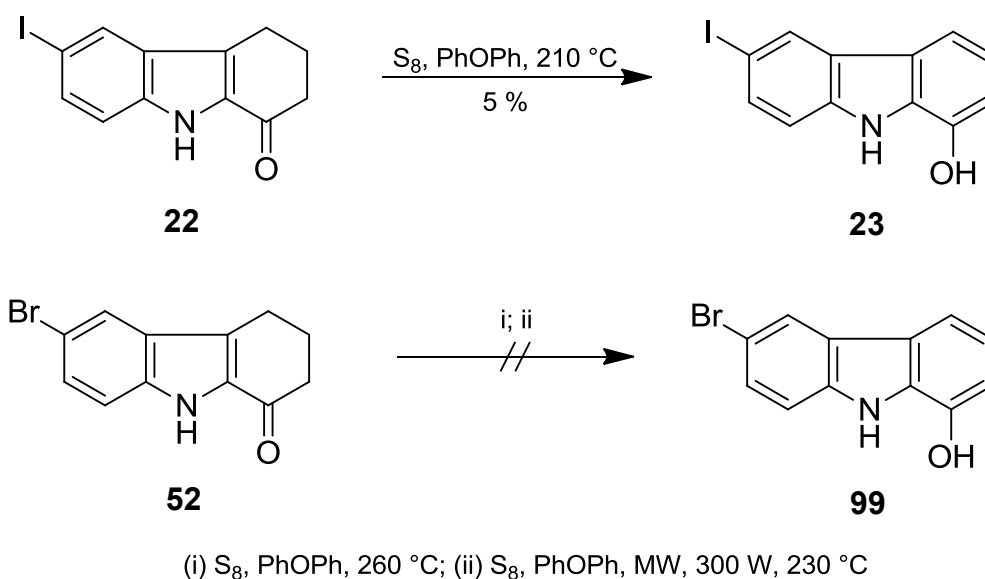
Sämtliche Versuche zur Dehydrierung mittels Palladium auf Aktivkohle<sup>146, 155</sup> schlugen fehl. Auch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur durch Auswahl entsprechender Lösungsmittel (Xylol, *p*-Cymol, Diphenylether) und Erhitzen unter Rückfluss zeigte keine Veränderung. Mit den anorganischen Oxidationsmitteln Cer(IV)-sulfat<sup>156</sup> und Kaliumpermanganat konnte ebenfalls keine Umsetzung zur Zielverbindung **23** erreicht werden (Abb. 53).



(i) Pd/C, Xylol; (ii) Pd/C, *p*-Cymol; (iii) Pd/C, PhOPh; (iv) Cer(IV)-sulfat; (v) KMnO<sub>4</sub>

Abb. 53: Versuche zur Oxidation von **22**

Bracher beschrieb in Lit.<sup>157</sup> eine Dehydrierung eines Dihydropyridons mittels Schwefel in hochsiedendem Cetan und erhielt damit bessere Ausbeuten als bei analoger Durchführung mit Palladium auf Aktivkohle. Daher wurde **22** mit Schwefel in Diphenylether, welcher eine vergleichbare Siedetemperatur wie Cetan besitzt, erhitzt. Da ab Temperaturen von über 220 °C bereits eine leichte Abscheidung von Iod am Rückflusskühler zu erkennen war, wurde die Temperatur konstant bei 210 °C gehalten. Trotz der niedrigeren Reaktionstemperatur konnte das gewünschte Oxidationsprodukt **23** hierdurch dargestellt werden, allerdings nur in sehr geringen Ausbeuten von maximal 5% (Abb. 54). Deshalb wurde der Versuch auch mit dem stabileren Brom-Analogen **52** durchgeführt um für die Umsetzung höhere Temperaturen wählen zu können. Leider ist es weder durch Erhitzen unter Rückfluss bei 260 °C noch unter Mikrowellenbedingungen mit 300 W bei 230 °C gelungen, das gewünschte Oxidationsprodukt **99** zu erhalten (Abb. 54).

Abb. 54: Versuche zur Oxidation von **22** und **52**

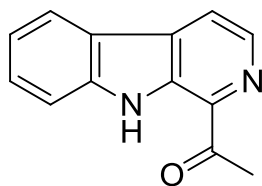
Die geplante Herstellung der 1-Hydroxycarbazole nach **B 2.1.1.**, Abb. 22 wurde schließlich aufgrund der schlechten Ausbeute und entsprechend geringer Erfolgsaussichten für die weiteren Stufen verworfen. Stattdessen sollte die an gleicher Stelle angesprochene Alternative als neue Synthesemethode entwickelt und etabliert werden, um einen effizienten Zugang zu diversen an Ring C substituierten 1-Acetylcarbazolen zu eröffnen.

## 2.2. Neue Synthesewege zu 1-Acetylcarbazolen<sup>158</sup>

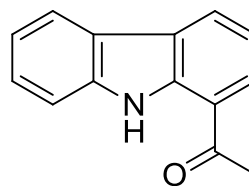
Das Alkaloid 1-Acetyl- $\beta$ -carbolin (**100**, Abb. 55) wurde aus Pflanzen (z.B. *Ailanthus malabarica*<sup>159</sup>, *Lycium chinense*<sup>160</sup>), Schwämmen (*Tedania ignis*<sup>161</sup>) und Mikroorganismen (*Streptomyces* species<sup>162</sup>) isoliert und von unserer Arbeitsgruppe bereits als vielseitiges Intermediat für die Synthese anderer  $\beta$ -Carbolin-Alkaloide wie Annomontin, Nitramarin und 1-(1-Hydroxyethyl)- $\beta$ -carbolin<sup>163</sup>, sowie für das Canthin-4-on-Alkaloid Norisotuboflavin<sup>164</sup> verwendet.

In diesen Untersuchungen wurden bereits Methoden zur Darstellung von 1-Acetyl- $\beta$ -carbolin (**100**) und anderen 1-Acyl- $\beta$ -carbolinen entwickelt. Verwendung fanden dabei Reaktionen wie die Stille-Kupplung mit 1-Brom- $\beta$ -carbolin<sup>163</sup>, die homolytische Acylierung von Norharman (Minisci-Reaktion)<sup>164, 165</sup>, Grignard-Addition an 1-Cyano- $\beta$ -

carbolin<sup>166</sup> und die Umsetzung von 1,9-dimetallierten  $\beta$ -Carbolinen mit Elektrophilen<sup>167</sup>.



**100**



**21**

Abb. 55: Strukturen von 1-Acetyl- $\beta$ -carbolin (**100**) und 1-Acetylcarbazol (**21**)

Die hierbei entwickelten Methoden ließen sich allerdings nur begrenzt auf die Synthese von 1-Acetylcarbazol (**21**) und dessen Ring-C-substituierte Analoga anwenden. Auch viele der in den letzten Jahrzehnten veröffentlichten Methoden zur Synthese von Carbazolen (z.B. Eisen-, Molybdän- und Palladium-katalysierte Methoden des Ringaufbaus<sup>146, 148</sup>) eignen sich prinzipiell nicht zur Darstellung von 1-Acetylcarbazolen. Literaturbekannte Methoden zur Darstellung von 1-Acetylcarbazol **21** wie die  $\text{AlCl}_3$ -vermittelte Fries-Umlagerung<sup>168</sup> oder die Photo-Fries-Umlagerung<sup>169, 170, 171</sup> von *N*-Acetylcarbazol sind aufgrund der Entstehung von schwer abzutrennenden Nebenprodukten (Carbazol, 1-, 3-, 4-Acetylcarbazol und Diacetylcarbazole) in ihrer Anwendbarkeit limitiert. Basen-induzierte Fragmentierungen von Pyrido[3,2,1-*jk*]carbazolonen<sup>172, 173</sup> die zu 1-Acetylcarbazolen führen, benötigen zum einen kommerziell nicht erhältliche Edukte und ermöglichen zum anderen häufig keine Kontrolle der Regioselektivität.

Diese Datenlage veranlasste uns, nach neuen Methoden zur Darstellung von 1-Acetylcarbazol (**21**) sowie dessen Derivaten zu suchen. Verbindung **21** konnte sehr einfach in Anlehnung an eine Synthese erhalten werden, die in unserem Arbeitskreis schon zuvor zur Darstellung von 1-Acetyl- $\beta$ -carbolin (**100**) Verwendung fand<sup>163</sup>. Hierzu wurde 1-Bromcarbazol (**20**), welches durch eine Fischer-Reaktion von Cyclohexanon mit 2-Bromphenylhydrazin, gefolgt von einer Dehydrierung des rohen Tetrahydrocarbazols **101** mit Chloranil<sup>174</sup> gut zugänglich ist, einer Stille-Kupplung mit 1-Ethoxyvinyltributylstannan unter  $[\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2]$ -Katalyse, unterzogen. Der erhaltene Enoether wurde mit 2 M Salzsäure in 61 % Gesamtausbeute direkt zum Methylketon **21** hydrolysiert (Abb. 56)<sup>42</sup>. Mit dieser Methode lässt sich zwar eine große Menge des Ausgangsstoffs **21** herstellen, allerdings kann aufgrund der

Aromatisierung des Ringes C im vorletzten Schritt der Synthese keine kontrollierte Einführung von weiteren Substituenten an diesen Ring mehr erfolgen.

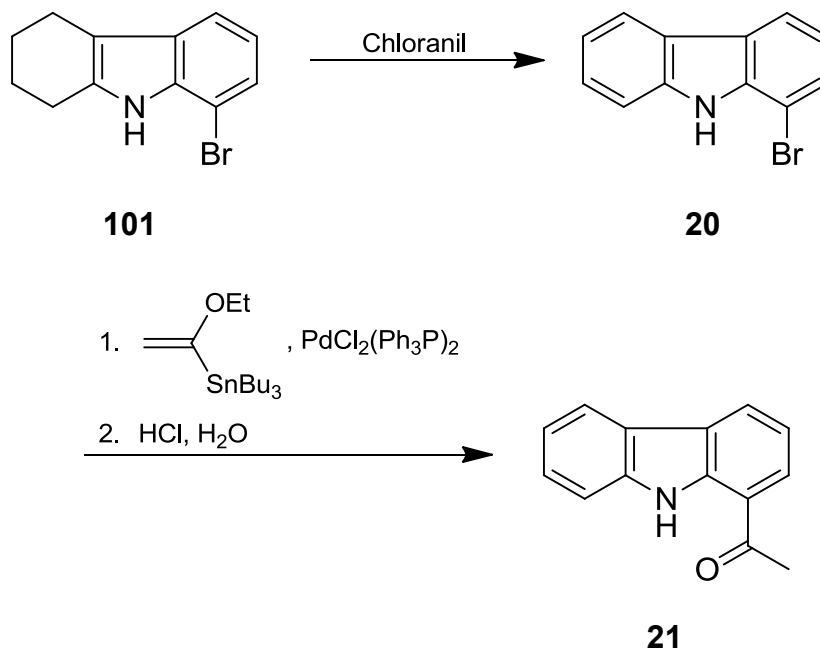


Abb. 56: Darstellung von 1-Acetylcarbazol (**21**) via Stille-Kupplung

Aus diesem Grund war es erforderlich eine alternative, wesentlich flexiblere Methode zur Darstellung von 1-Acetylcarbazolen zu entwickeln, welche durch die Addition von 1-Ethoxyvinylolithium (**102**) an 1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole, gefolgt von den Schritten der Enoether-Hydrolyse, Dehydratisierung und Dehydrierung gekennzeichnet ist, um schließlich die gewünschten Methylketone in einem einzigen Arbeitsgang ohne Aufreinigung der Intermediate, zu erhalten.

1-Ethoxyvinylolithium (**102**) wurde in situ durch direkte Metallierung von Ethylvinylether mit *tert*-Butyllithium hergestellt und kann als ein Acetyl-Anion-Äquivalent betrachtet werden. Seine Synthese und nucleophile Addition an Benzaldehyd, gefolgt von der Hydrolyse zum  $\alpha$ -Hydroxyketon wurde 1972 von Schöllkopf<sup>105</sup> beschrieben. Später berichteten Baldwin et al.<sup>175</sup> über analoge Additionen von 1-Methoxyvinylolithium an Ketone. Die Reaktivität von metallierten Vinylethern wurde auch in anderen Arbeiten untersucht<sup>176, 177</sup>, allerdings sind bislang nur wenige Beispiele für deren Addition an Ketone bekannt. Auch wurden nur wenige andere Methoden für die Umsetzung von Ketonen zu ( $\alpha$ -Hydroxy)methylketonen beschrieben. 1-Tetralone wurden in Trimethylsilylcyanhydrine überführt, anschließend mit Methylmagnesiumchlorid oder Methylolithium umgesetzt und zu 1-Acetyl-3,4-dihydrotetralinen dehydratisiert<sup>178, 179</sup>.

Alternativ wurde Lithiumacetylid an Ketone addiert und die erhaltenen Acetylen-carbinole unter Quecksilber-Katalyse<sup>180</sup> oder in einer Rupe-Umlagerung<sup>181, 182, 183</sup> durch Erhitzen unter Rückfluss mit Ameisensäure zu Methylketonen umgesetzt. Nach unserem Kenntnisstand wurde jedoch noch keine dieser Methoden auf die Synthese von Arylmethylketonen erweitert.

1-Oxo-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (**103**) und seine 6-Brom-<sup>184</sup>, 6-Iod-<sup>185</sup> und 7,8-Dichlor-Derivate (**52**, **22** und **104**) wurden unter Standardbedingungen durch eine Japp-Klingemann-Reaktion von Ethyl-2-oxocyclohexancarboxylat (**105**) mit den entsprechenden Aryldiazoniumchloriden (in situ hergestellt durch Diazotierung der entsprechenden Aniline), gefolgt von einer Fischer-Cyclisierung mit wasserfreier Ameisensäure<sup>186, 150</sup> erhalten (Abb. 51, Abb. 57). Zur Einführung der Acetylgruppe samt anschließender Aromatisierung entwickelten wir zunächst einen 2-stufigen Syntheseplan. Hierzu wurde frisch hergestelltes 1-Ethoxyvinyl-lithium (**102**) in wasserfreiem Tetrahydrofuran auf -35 °C abgekühlt, Tetrahydrocarbazolon **103** langsam zugegeben und schließlich die Mischung auf Raumtemperatur kommen gelassen. Milde Hydrolyse mit verdünnter Salzsäure und anschließende säulenchromatographische Aufreinigung ergab das  $\alpha$ -Hydroxyketon **106** in 74 %iger Ausbeute. Die substituierten Analoga (**107**, **27** und **108**) wurden auf die gleiche Weise in Ausbeuten von 22 bis 62 % hergestellt (Abb. 57).

Um nun zu den geplanten Zielstrukturen der 1-Acetylcarbazole zu gelangen, mussten die intermediären  $\alpha$ -Hydroxyketone (**106**, **107**, **27** und **108**) zunächst dehydratisiert und die dadurch erhaltenen 3,4-Dihydrocarbazole dehydriert werden. Untersuchungen mit mehreren Säuren zur Dehydratisierung und einigen Oxidationsmitteln ( $\text{MnO}_2$ ,  $\text{KMnO}_4$ ) zur folgenden in situ-Dehydrierung zeigten, dass durch einfaches Erhitzen der Intermediate in einer Mischung von Eisessig und konzentrierter Schwefelsäure im Verhältnis 5:1 (30 Minuten bei 75 °C), die besten Ergebnisse erzielt werden können. Die 1-Acetylcarbazole (**21**, **109**, **28** und **35**) wurden in Ausbeuten von nahezu 30 % erhalten, üblicherweise zusammen mit geringen Mengen (bis zu 10 %) der korrespondierenden 1-Acetyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole, wie an den isolierten und charakterisierten Nebenprodukten **110** und **111** beispielhaft gezeigt wurde (Abb. 57). Offensichtlich entstehen diese Substanzen durch teilweise Disproportionierung der intermediären 3,4-Dihydrocarbazole. Der Zusatz von Oxidationsmitteln wie Mangandioxid konnte die

Produktverteilung nicht signifikant verändern. Aus der systematischen Kombination der Reagenzien und Reaktionsbedingungen konnten wir schließen, dass die Dehydrierung vorwiegend durch die konzentrierte Schwefelsäure im Verein mit Luftsauerstoff erreicht wird.

Schließlich fanden wir, dass es wesentlich effektiver ist und höhere Ausbeuten erzielt werden, wenn die Stufen der Hydrolyse und Aromatisierung ohne Aufreinigung der Intermediate durchgeführt werden. Nach dem ersten Schritt, der milden Hydrolyse, werden die lipophilen Komponenten einfach mit Ethylacetat extrahiert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit der vorgenannten Mischung von Eisessig und konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Auf diese Weise konnten die 1-Acetylcarbazole **21**, **109**, **28** und **35** in einem einzigen Arbeitsgang mit 33 – 40 %iger Ausbeute ausgehend von den Ketonen **103**, **52**, **22** und **104** gewonnen werden (Abb. 57).



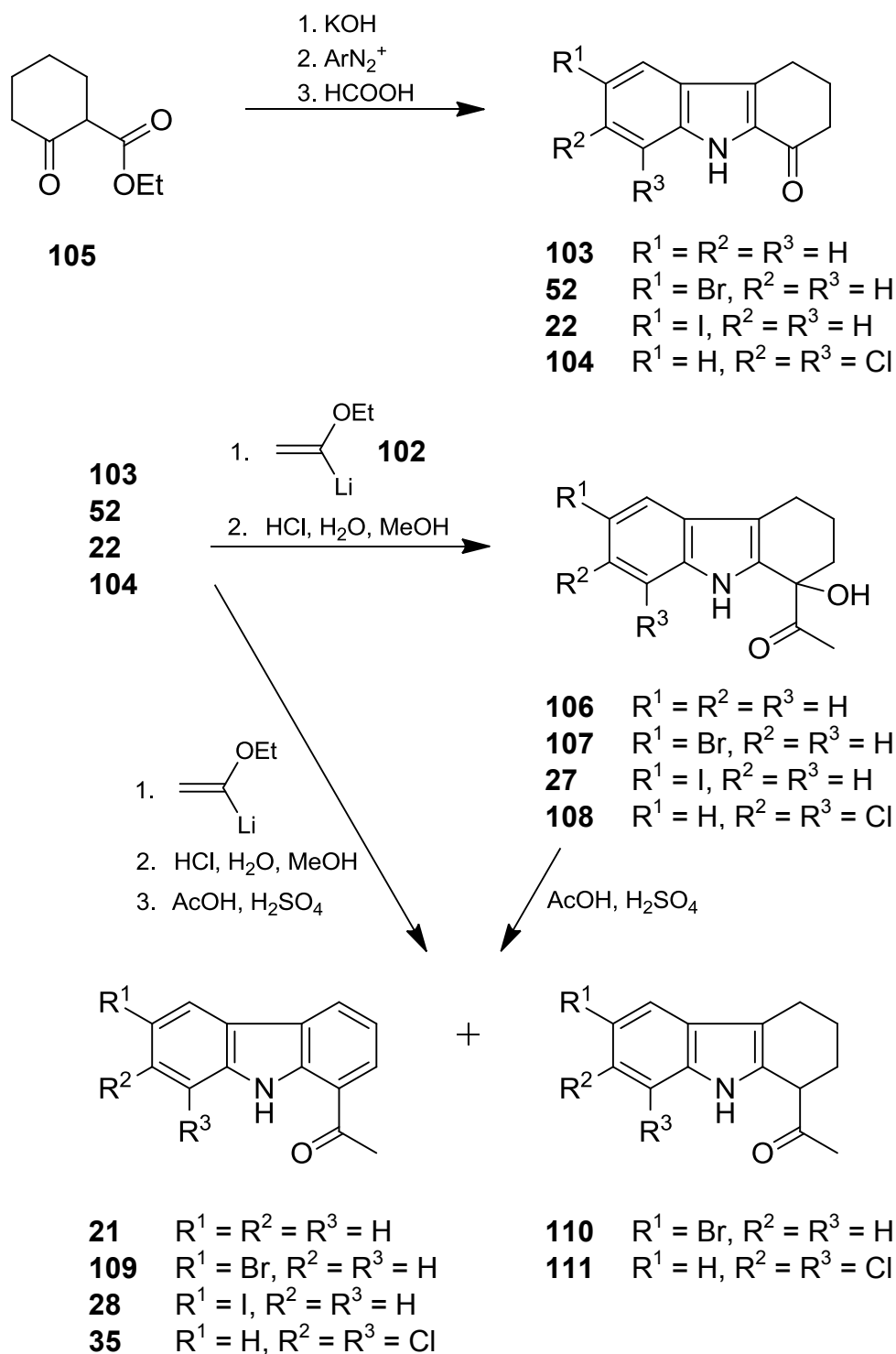


Abb. 57: Synthese und Umsetzungen von Tetrahydrocarbazol-1-onen zu 1-Acetylcarbazolen

Besonders hervorzuheben ist, dass diese neue Synthesemethode mit Halogensubstituenten am Ringsystem kompatibel ist und somit eine Möglichkeit zur Darstellung von halogenierten 1-Acetylcarbazolen bietet, welche durch eine Stille-

Kreuzkupplung aufgrund von Konkurrenzreaktionen, wie oben bereits beschrieben, nicht zugänglich wären.

Um herauszufinden ob dies eine generell anwendbare Methode zur Darstellung von Arylmethylketonen darstellt, haben wir andere Substrate, die ebenfalls eine Cyclohexenon-Partialstruktur besitzen, der beschriebenen Synthesefolge unterzogen.

Die Behandlung von 6-Methoxy-1-tetralon (**112**) mit 1-Ethoxyvinylolithium (**102**) samt nachfolgender Hydrolyse mit verdünnter Salzsäure ergab das Dihydronaphthalin<sup>187</sup> **113**, welches wiederum mit der Mischung aus Eisessig und konzentrierter Schwefelsäure zum entsprechenden Acetylnaphthalin **114**<sup>188</sup> aromatisiert werden konnte. Auch hier war es effektiver, beide Arbeitsgänge ohne zwischenzeitige Aufreinigung der Intermediate durchzuführen. Auf diese Weise betrug die Ausbeute 20 %. Mit 2-Tetralon gelang es hingegen nicht, das gewünschte Methylketon darzustellen, was wiederum mit Beobachtungen von Smith et al.<sup>189</sup> übereinstimmt, die erfolglos versuchten 1-Methoxyvinylolithium an 2-Tetralon zu addieren.

3,5-Dimethylacetophenon<sup>190, 191</sup> (**115**) wurde aus 3,5-Dimethylcyclohex-2-en-1-on (**116**) in der gleichen Weise in 18 %iger Ausbeute hergestellt, was belegt, dass diese Methode auch auf die Synthese monocyclischer Arylmethylketone anwendbar ist.

Die analoge Reaktion mit Carvon (**117**) ergab das Isopropyl-substituierte Acetophenon<sup>192</sup> **118** in 29 %iger Ausbeute. Bei dieser letztgenannten Reaktion ist die Isomerisierung der Doppelbindung des Isopropenyl-Substituenten in den Ring gegenüber der Dehydrierung offensichtlich begünstigt so dass kein Dehydrierungsschritt erfolgt (Abb. 58).

Abschließend kann man sagen, dass wir eine effektive Mehrstufenmethode entwickelt haben, mit der die Umsetzung von Substanzen mit einer Cyclohexenon-Partialstruktur zu einem Arylmethylketon in einem einzigen Arbeitsgang möglich ist. Auch wenn die Ausbeuten nur moderat sind, ist diese Methode interessant für die Herstellung von Synthesebausteinen, welche ansonsten nur durch mehrstufige Synthesen zugänglich wären. Darüber hinaus erhält man durch diesen Herstellungsprozess Methylketone mit komplett vorhersagbarer Regioselektivität, was einen deutlichen Vorteil im Vergleich mit klassischer Friedel-Crafts Chemie darstellt.

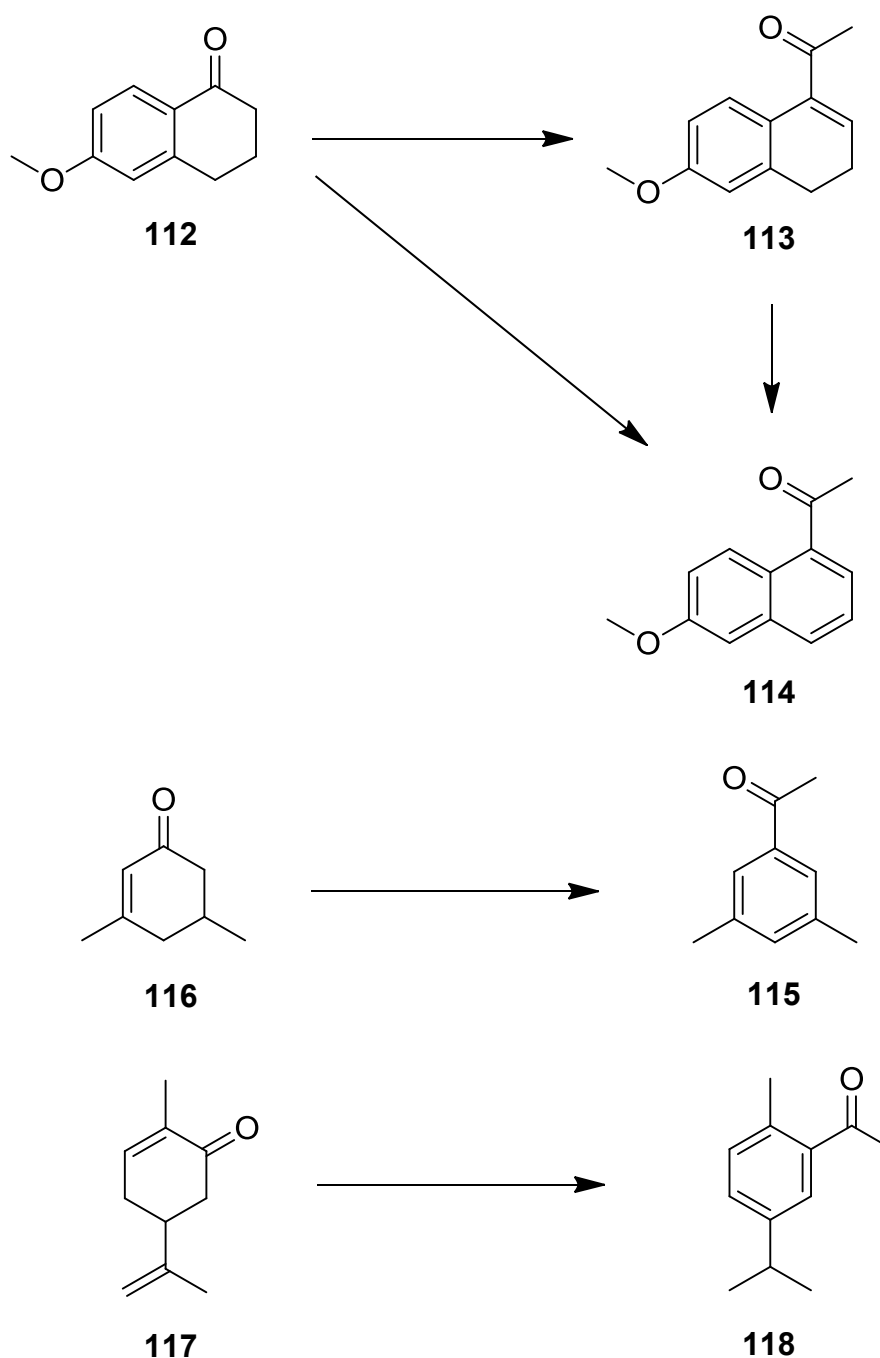


Abb. 58: Reaktion mit mono- und bicyclischen Verbindungen

Versuchsweise sollte die oben beschriebene Methylketon-Synthese auch mit einem Heterocyclus durchgeführt werden. Zu diesem Zweck sollte zunächst 2-Phenyl-2,3-dihydrochinolin-4(1*H*)-on (**119**) hergestellt werden. Gemäß Literaturvorschrift<sup>193</sup> werden hierzu katalytische Mengen Natriumhydroxid in einer ethanolischen Lösung von 2-Aminoacetophenon (**120**) aufgelöst und anschließend Benzaldehyd (**121**) zugesetzt um nach der erfolgten Aldolkondensation 2'-Aminochalcon (**122**) als

Intermediat zu erhalten (Abb. 59). Der säurekatalysierte Ringschluss würde schließlich zum gewünschten Produkt **119** führen.

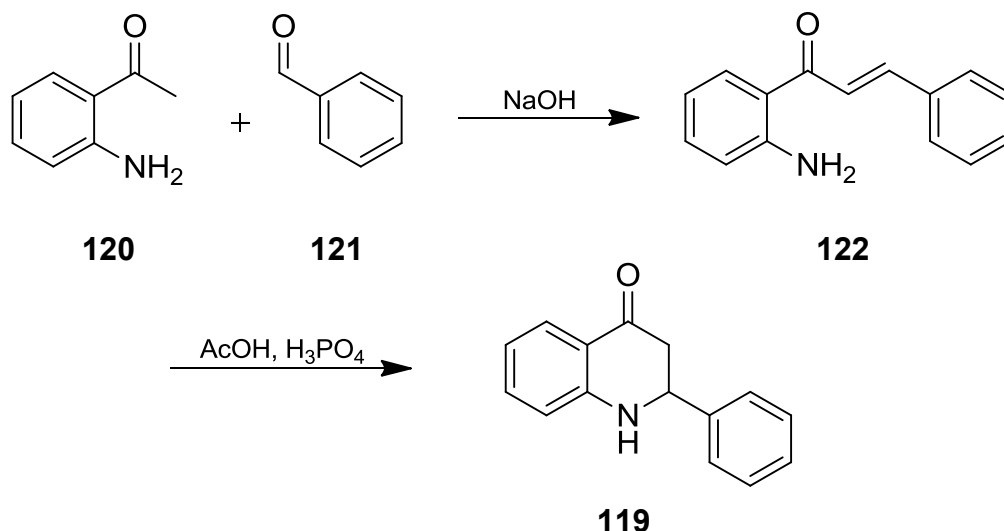


Abb. 59: Synthese von 2-Phenyl-2,3-dihydrochinolin-4(1*H*)-on

Leider konnte auf diese Weise das benötigte Intermediat **122** nicht in ausreichendem Maße dargestellt werden. Eine GC/MS-Analyse des Rohprodukts zeigte, dass zusätzlich eine Iminisierung mit einem zweiten Äquivalent Benzaldehyd stattgefunden hatte und ein Ringschluss folglich nicht mehr möglich war. Dies konnte wiederholt beobachtet werden, obwohl lediglich äquimolare Mengen der Edukte eingesetzt wurden. Dem entsprechend war auch der nicht umgesetzte Anteil an 2-Aminoacetophenon noch recht groß.

Entgegen der Literaturvorschrift wurde der Versuch nun mit einer stöchiometrischen Menge Natriumhydroxid durchgeführt, wodurch die Aldolkondensation gegenüber der Iminbildung deutlich begünstigt sein sollte. Auf diese Weise war es möglich **122** herzustellen und im Folgenden nach Cyclisierung mit Phosphorsäure das gewünschte 2-Phenyl-2,3-dihydrochinolin-4(1*H*)-on<sup>193</sup> (**119**) zu erhalten.

Nach der oben beschriebenen, neu entwickelten Methode<sup>158</sup> zur Darstellung von Arylmethylketonen aus Cyclohexenonen wurde versucht, dieses Azacyclohexenon (**119**) zum entsprechenden, aromatischen 4-Acetyl-Derivat (**124**) umzusetzen.

Nach Addition des 1-Ethoxyvinylolithiums (**102**) samt anschließender Hydrolyse wurde das Zwischenprodukt GC/MS-analytisch untersucht. Demnach konnten lediglich knapp 7% des gewünschten Intermediats **123** gefunden werden, so dass die weitere

Synthese aufgrund mangelnder Erfolgsaussichten nicht mehr fortgeführt wurde (Abb. 60).

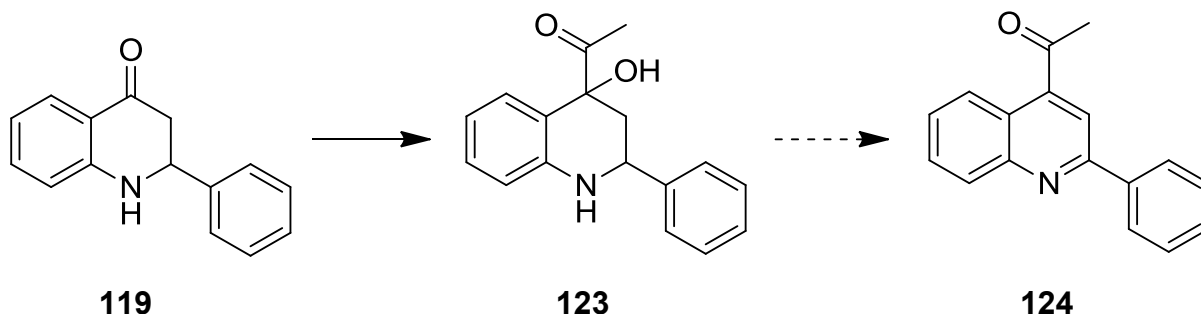


Abb. 60: Versuch der Synthese von **124**

### 2.3. Exkurs: (*E*)-6-Brom-2-ethyliden-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-on (**125**)

Interessanterweise ist bei der in Abschnitt 2.1.3. beschriebenen Synthese des 1-Acetyl-6-bromcarbazols (**109**) aus **107** nicht nur 1-Acetyl-6-brom-1,2,3,4-tetrahydrocarbazol (**110**) als Nebenprodukt entstanden, sondern noch eine weitere, völlig unerwartete Verbindung. Eine erste GC/MS-Analyse zeigte zwei Massenpeaks von  $m/z = 291$  und  $289$ , was auf 1-(6-Brom-4,9-dihydro-3*H*-carbazol-1-yl)ethanon hindeutete, das entsprechende Dihydro-Derivat von **109**. Die anschließenden  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-analytischen Untersuchungen konnten diese Annahme jedoch nicht bestätigen.

Erst durch eine Röntgenstrukturanalyse konnte zweifelsfrei belegt werden, dass es sich bei der unbekannten Verbindung um (*E*)-6-Brom-2-ethyliden-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-on (**125**) handelt (Abb. 61). Offensichtlich ist es zu einer Umlagerungs-Reaktion des Restes an Position 1 gekommen, im Zuge dessen sich u. a. die ursprüngliche Keto-Struktur wieder ausbildete.

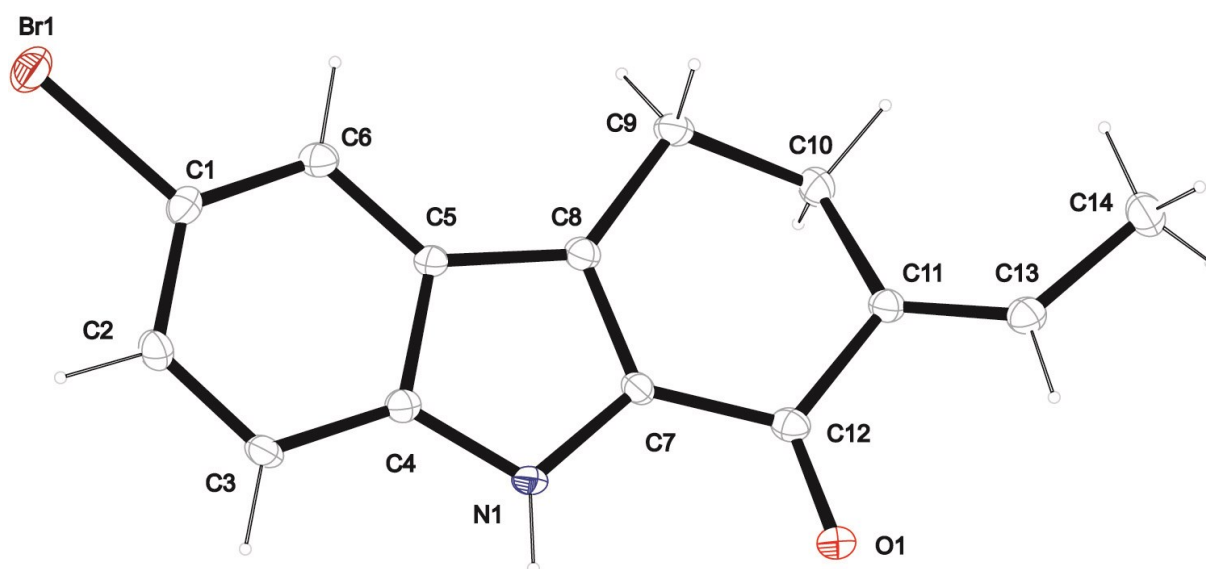


Abb. 61: Röntgenkristallstruktur des Nebenproduktes **125**

Der Reaktionsmechanismus ist nicht endgültig geklärt. Nach eingehender Literaturrecherche scheint jedoch eine Aldoladdition<sup>194, 195</sup> mit anschließender Dehydratisierung am wahrscheinlichsten zu sein (Abb. 62)<sup>196, 197, 198</sup>.

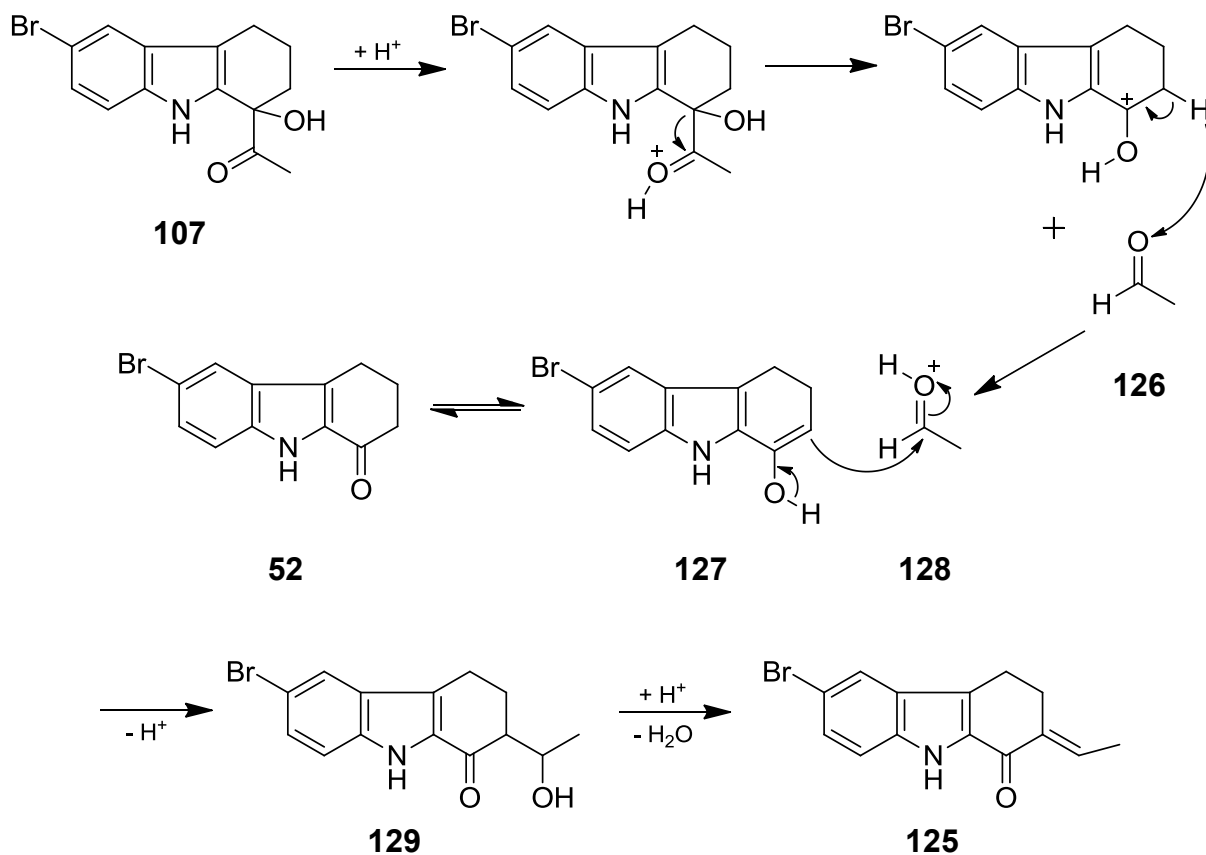


Abb. 62: Vermuteter Reaktionsmechanismus zur Entstehung von **125**

Nach säurekatalysierter Abspaltung des 1-Acetyl-Restes in Form von Acetaldehyd (**126**) kommt es zur Wiederausbildung des entsprechenden Carbazol-1-ons (**52**). Für diese Struktur kann aufgrund der Keto-Enol-Tautomerie auch eine Enol-Form (**127**) beschrieben werden, die die folgende säurekatalysierte Aldoladdition durch nucleophilen Angriff der 2-Position an die protonierte Carbonylgruppe des Acetaldehyds (**128**) verdeutlicht. Der dabei entstandene sekundäre Alkohol (**129**) wird wiederum säurekatalysiert dehydratisiert, woraufhin man schließlich durch die Ausbildung der Ethyliden-Struktur das fertige  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Produkt **125** erhält (Abb. 62). Möglicherweise kommt es auch durch überschüssigen, protonierten Ethylvinylether zu einer elektrophilen Addition in Position 2 von **127** und in der Folge zur säurekatalysierten Ausbildung des Produktes **125**.

#### 2.4. Synthese von 6-Brom-2-desaza-Annomontin (**130**)

Ausgehend von 1-Acetyl-6-bromcarbazol (**109**) wurde die Synthese des 6-substituierten Desaza-Annomontins in Anlehnung an Arbeiten von Kast<sup>199</sup>, Puzik<sup>106</sup> und Strödke<sup>42</sup> durchgeführt.

Im ersten Schritt muss der Pyrrol-Stickstoff geschützt werden. Andernfalls käme es zu einer intramolekularen Cyclisierungsreaktion, bei welcher das nach Umsetzung mit Bredericks Reagenz entstandene, reaktive Enaminoketon am Pyrrol-Stickstoff angreift und ein Desaza-Canthin-4-on ausbildet. Wie Strödke<sup>42</sup> in seinen Arbeiten an einer analogen Struktur bereits zeigte, ist dieser Tetrazyklus so stabil, dass es anschließend nicht mehr möglich ist ihn zum gewünschten Endprodukt weiter umzusetzen. Im Falle der  $\beta$ -Carboline, bzw. des Canthin-4-ons ist diese Ringtransformationsreaktion durchaus möglich und ist von Puzik<sup>106</sup> bereits beschrieben worden.

Die mit 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethylchlorid (SEM-Cl, **131**) an N-9 einföhrbare SEM-Gruppe erwies sich bereits in vorangegangenen ähnlichen Umsetzungen als geeignete Schutzgruppe, deren Einföhrung in guten Ausbeuten gelingt und die später mit wässriger Flusssäure leicht und vollständig wieder zu entfernen ist. Als kleine Abwandlung zu den oben genannten früheren Arbeiten wurde nur THF als Lösungsmittel verwendet und auf den Zusatz von DMF gänzlich verzichtet (Abb. 63). Das gewünschte Produkt **132** konnte in einer guten Ausbeute von 67 % erhalten werden.

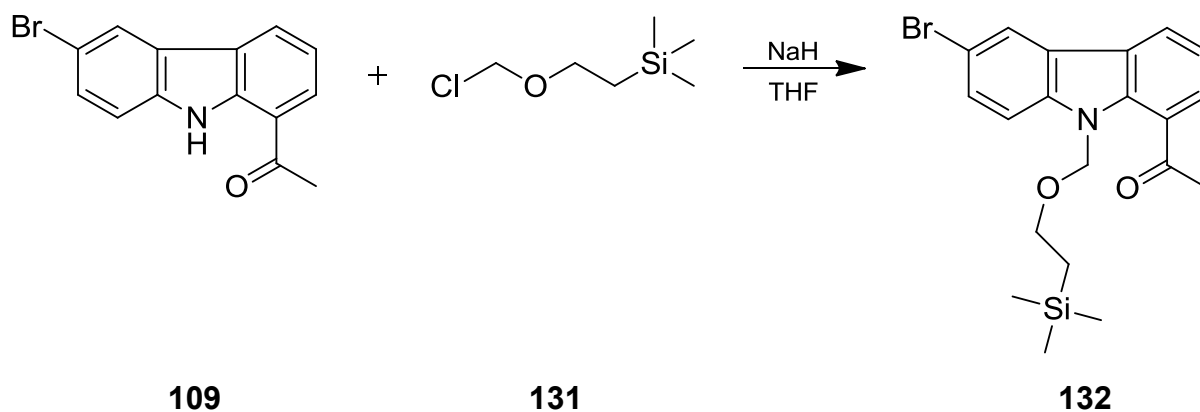


Abb. 63: Einführung der SEM-Schutzgruppe

Im nächsten Schritt wurde **132** in DMF gelöst und mit Brederecks Reagenz bei 155 °C zum Enaminoketon umgesetzt (**133**). Durch Erhitzen des rohen Enaminoketons mit Guanidiniumcarbonat kam es schließlich zur Ausbildung des Aminopyrimidin-Rings (**134**). Zuletzt musste nun noch die Schutzgruppe durch Rühren in 40 %iger Flusssäure über Nacht entfernt werden, um das geplante Produkt 4-(6-Brom-9*H*-carbazol-1-yl)pyrimidin-2-amin (**130**) zu erhalten (Abb. 64).

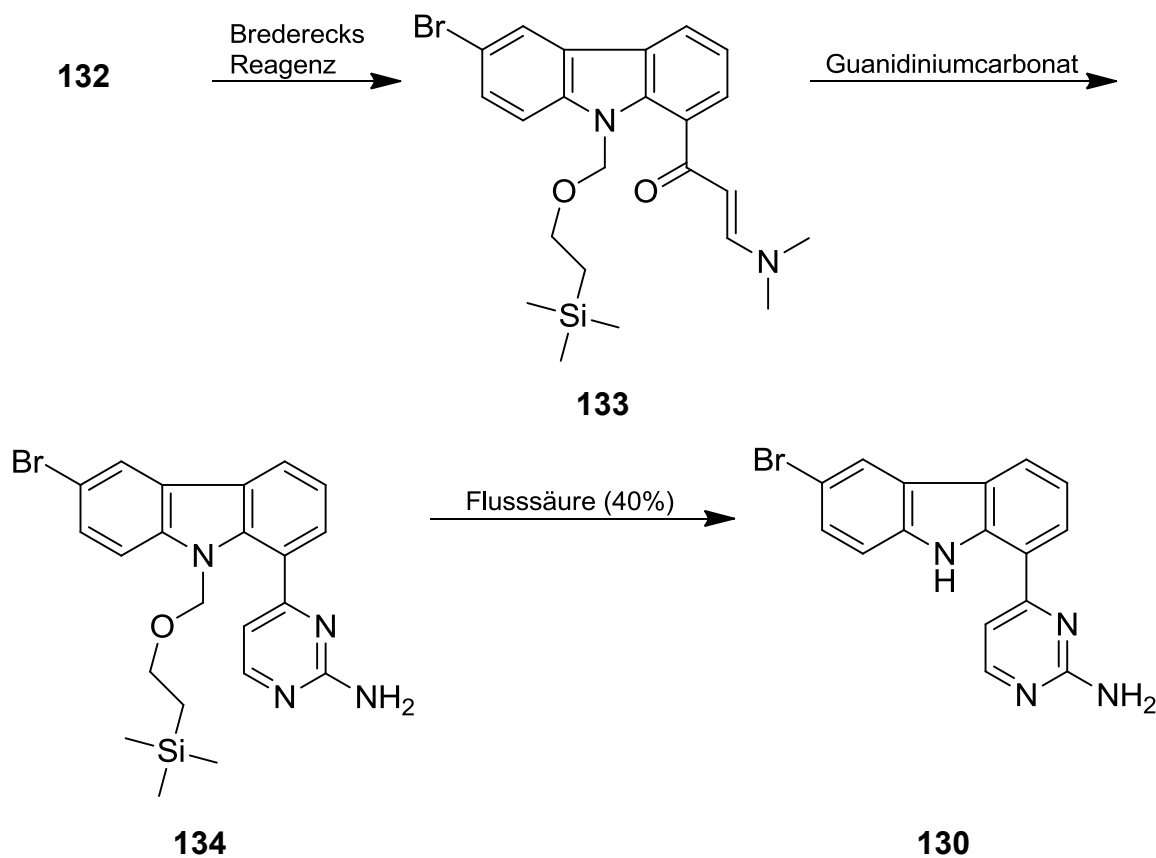


Abb. 64: Synthese von 6-Brom-2-desaza-Annomontin (**130**)



## 2.5. Kombination mit Strukturmerkmalen des Bauerin C

### 2.5.1. Dichlor- und *N*-Methyl-Partialstruktur

Da durch die in 2.1.3. (Abb. 57) neu entwickelte Synthesemethode nun eine breite Palette an am Ring C substituierten 1-Acetylcarbazolen zugänglich war, konnte auch für die Kombination des Desaza-Annomontins (**1**) mit Strukturmerkmalen des Bauerin C (**9**) auf das benötigte 1-Acetyl-7,8-dichlorcarbazol (**35**) zurückgegriffen werden. Zunächst sollten **34** und **38** synthetisiert werden. Der Ursprung der hierbei verwendeten Strukturmerkmale ist in Abb. 65 noch einmal bildlich dargestellt.

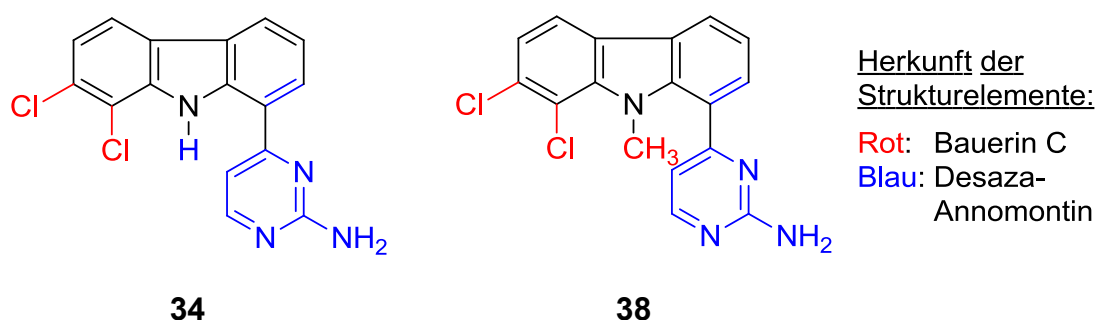


Abb. 65: 4-(7,8-Dichlor-9*H*-carbazol-1-yl)pyrimidin-2-amin (**34**) und 4-(7,8-Dichlor-9-methyl-9*H*-carbazol-1-yl)pyrimidin-2-amin (**38**)

Die Darstellung der an Position 9 nicht alkylierten Verbindung **34** konnte analog der oben bereits am Beispiel des 6-Brom-2-desaza-Annomontins (**130**) beschriebenen Synthese durchgeführt werden (s. 2.1.4.). Um **38** herzustellen, musste diese Methode hingegen ein wenig modifiziert werden, während das entsprechende 1-Acetylcarbazol (**35**) gleichzeitig als Edukt beibehalten werden sollte.

Durch eine frühzeitige Einführung des *N*<sup>9</sup>-Methyl-Motivs könnte auf die SEM-Schutzgruppe im weiteren Syntheseverlauf gänzlich verzichtet werden und die Darstellung hierdurch sogar um einen Schritt verkürzt werden. Als erster Schritt sollte daher die Methylierung des Stickstoffs von 1-Acetyl-7,8-dichlorcarbazol (**35**) erfolgen. Wie die GC/MS-analytische Auswertung eines ersten Versuchs – durchgeführt in DMF unter Standardbedingungen mit einem deutlichen Überschuss an Methyljodid – zeigte, sind dabei hauptsächlich zwei- und dreifach methylierte Produkte entstanden. Aufgrund der CH-aciden Methylgruppe musste folglich eine deutlich mildere Methode herangezogen werden.

Wie sich zudem in vorangegangenen Reaktionen mehrfach zeigte, eignet sich THF sehr gut als aprotisches Lösungsmittel für Carbazole. Deshalb wurde nun auch bei dieser Umsetzung entgegen der Standard-Literaturvorschriften auf DMF verzichtet und ausschließlich mit wasserfreiem THF gearbeitet. Die notwendige Deprotonierung des Stickstoffs wurde weiterhin standardmäßig mit Natriumhydrid unter Stickstoff-Atmosphäre durchgeführt. Für die nachfolgende Alkylierung sind in der Literatur<sup>200, 201, 202</sup> für vergleichbare Edukte unterschiedliche Bedingungen, insbesondere bezüglich Temperatur, Lösungsmittel und verwendeter Äquivalente der Reagenzien beschrieben worden (Abb. 66).

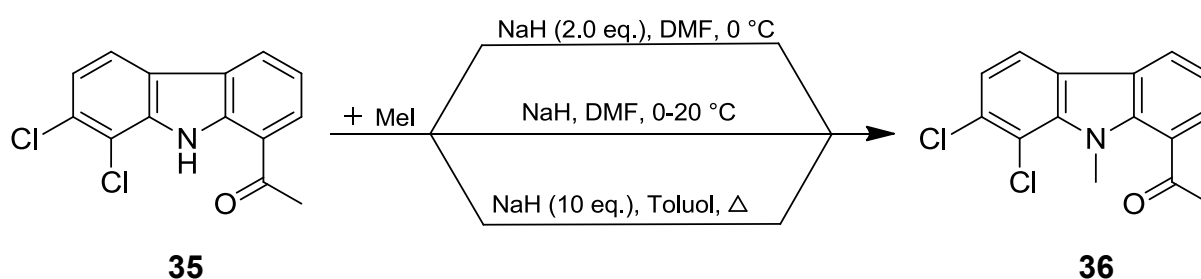


Abb. 66: Einige mögliche Methoden zur Methylierung am Pyrrol-Stickstoff

Um das Risiko einer erneuten Mehrfachmethylierung zu minimieren, wurde eine Methode<sup>203</sup> ausgewählt, bei der die Umsetzung bei Raumtemperatur stattfindet und lediglich ein verhältnismäßig geringer Überschuss von 0.5 Äquivalenten Natriumhydrid und Methyljodid verwendet wird. Hierdurch war es möglich, das gewünschte 1-(7,8-Dichlor-9-methyl-9H-carbazol-1-yl)ethanon (**36**) als Hauptprodukt mit 40 %iger Ausbeute zu erhalten (Abb. 67).

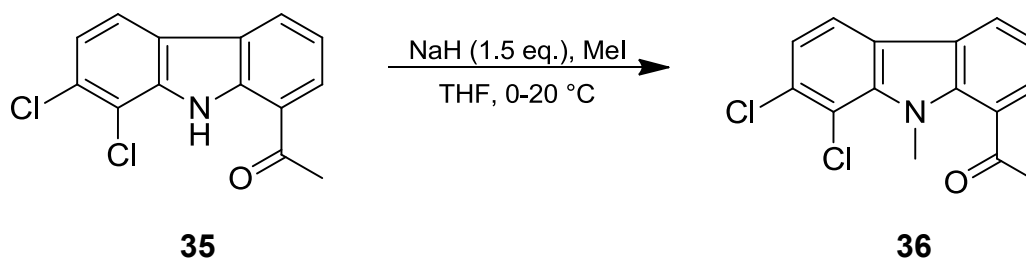


Abb. 67: Synthese von 1-(7,8-Dichlor-9-methyl-9H-carbazol-1-yl)ethanon (**36**)

In den folgenden Syntheseschritten wurde **36** mit Brederecks Reagenz zum Enaminoketon **134** und mit Guanidiniumcarbonat direkt weiter zum gewünschten Produkt 4-(7,8-Dichlor-9-methyl-9H-carbazol-1-yl)pyrimidin-2-amin (**38**) umgesetzt (Abb. 68). Die Ausbeute dieser Eintopf-Reaktion betrug 77 %.

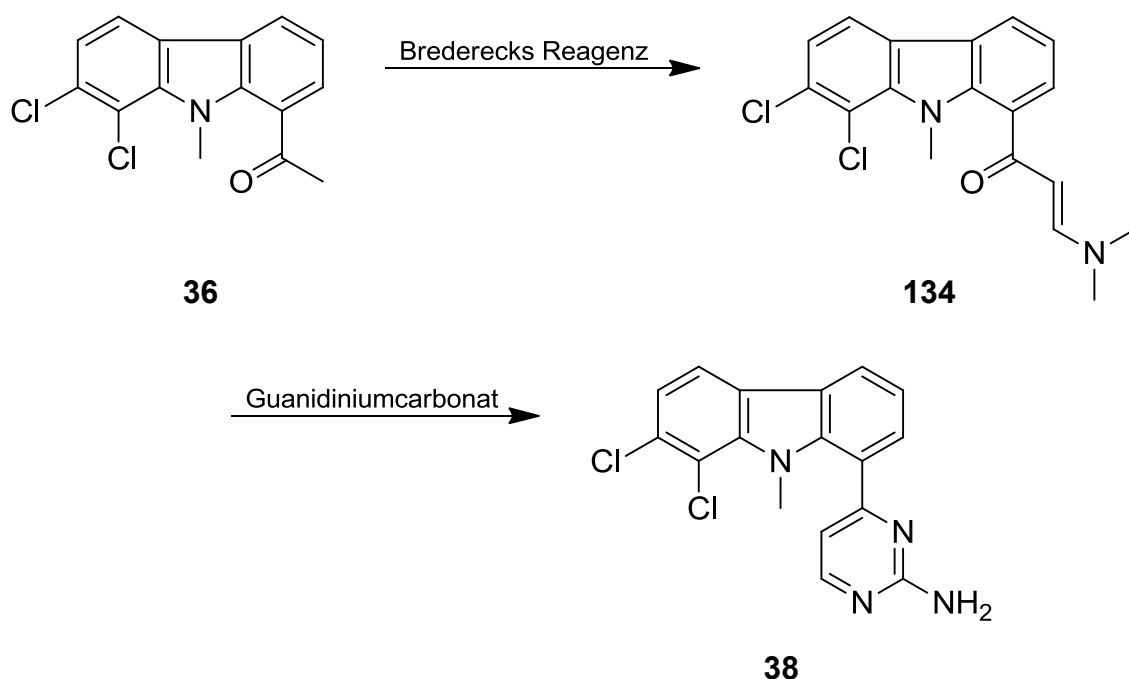


Abb. 68: Darstellung von 4-(7,8-Dichlor-9-methyl-9*H*-carbazol-1-yl)pyrimidin-2-amin (38)

### 2.5.2. Analoga von 4-(7,8-Dichlor-9*H*-carbazol-1-yl)pyrimidin-2-amin (34)

Als weitere Analoga mit kombinierten Strukturmerkmalen der beiden oben genannten Alkaloide sollten das *N*<sup>9</sup>-benzylierte und das *N*<sup>9</sup>-butylierte Analogon des 4-(7,8-Dichlor-9*H*-carbazol-1-yl)pyrimidin-2-amins (34) hergestellt werden. Das erstgenannte Derivat ist hierbei von ganz besonderem Interesse, da bekannt ist, dass die Einführung eines weiteren Benzyl-Restes die Affinität zum Zielenzym bei einigen Kinaseinhibitoren signifikant erhöht, weil dadurch eine lipophile Bindungstasche nahe dem aktiven Zentrum besetzt wird.

1-Acetyl-7,8-dichlorcarbazol (35) wurde nun mit Benzylbromid zu 1-(9-Benzyl-7,8-dichlor-9*H*-carbazol-1-yl)ethanon (135) umgesetzt (Abb. 69). Die Reaktionstemperatur wurde jedoch im Unterschied zu der im Abschnitt 2.5.1. erläuterten Darstellung versuchsweise auf 60 °C erhöht, um die Reaktionszeit im Gegenzug von 12 auf 5 Stunden reduzieren zu können.

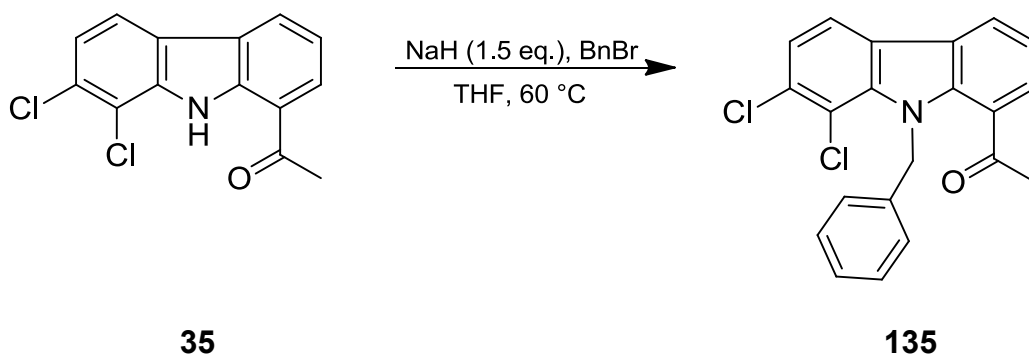


Abb. 69: *N*-Benzylierung von 7,8-Dichlor-1-acetylcarbazol

Die Ausbeute war mit 31 % geringer als bei der angesprochenen Methylierungs-Reaktion, wofür jedoch sicher nicht allein die verkürzte Reaktionszeit verantwortlich ist, sondern auch der sterisch deutlich anspruchsvollere Benzyl-Rest selbst.

Der weitere Syntheseverlauf erfolgte dann wieder analog der zuvor beschriebenen generellen Methode zur Darstellung des Aminopyrimidin-Restes und lieferte schließlich die Zielverbindung 4-(9-Benzyl-7,8-dichlor-9*H*-carbazol-1-yl)pyrimidin-2-amin (**39**) in einer sehr guten Ausbeute von 84 % (Abb 70).

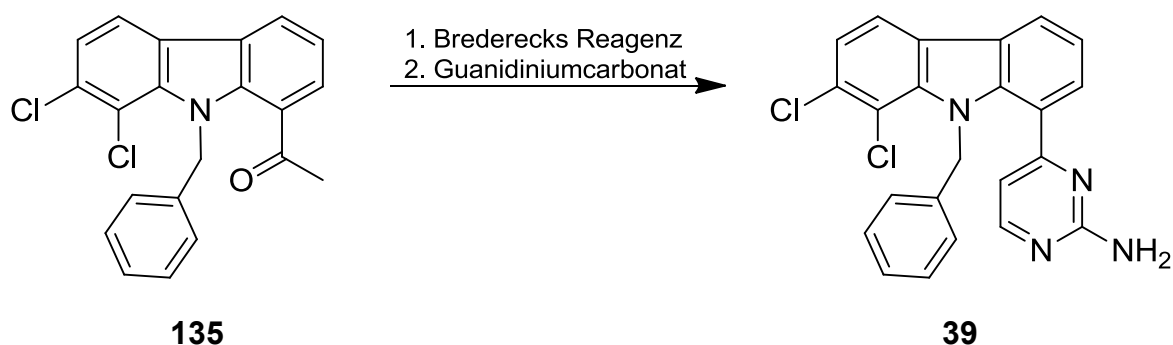


Abb. 70: Darstellung des *N*-Benzyl-Analogons **39**

Als weitere Modifikation wurde versucht, einen *n*-Butyl-Rest in 9-Position einzuführen. Die Umsetzung mit Butyliodid wurde zunächst analog der zuvor für die Benzylierungs-Reaktion gezeigten Methode durchgeführt.

NMR-analytische Untersuchungen des aufgereinigten Produkts zeigten jedoch, dass hierbei nicht der Stickstoff in 9-Position alkyliert wurde, sondern die CH-acide 2'-Position des Acetyl-Restes (**136**, Abb. 71).

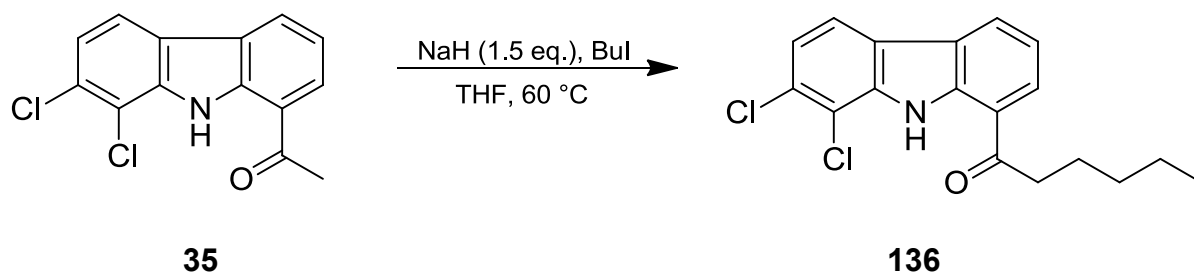


Abb. 71: Butylierung in 2'-Position von **35**

Im DEPT-Spektrum der Substanz sind vier CH<sub>2</sub>-Gruppen und eine CH<sub>3</sub>-Gruppe zu erkennen (Abb. 72). Würde es sich um das geplante *N*-butylierte Produkt handeln, müssten drei CH<sub>2</sub>- und zwei CH<sub>3</sub>-Gruppen nachweisbar sein.

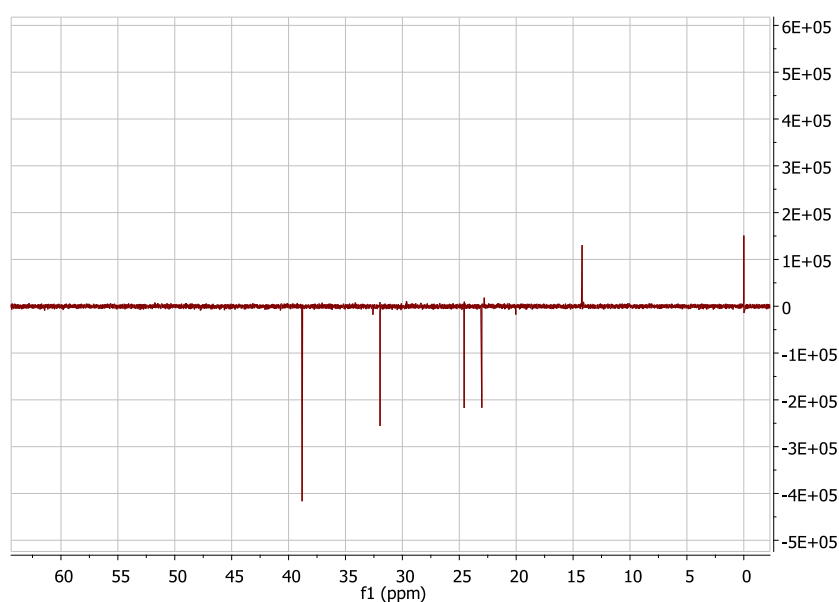


Abb. 72: Details aus dem DEPT-135-Spektrum von **136**

Eine GC/MS-Analyse des erhaltenen Rohprodukts zeigte zudem ein zweifach butyliertes Nebenprodukt an.

Deshalb wurde ein weiterer Versuch mit den unter Abschnitt **2.5.1.** beschriebenen milderen Bedingungen unternommen und zusätzlich die Menge des verwendeten Natriumhydrids sowie des Alkylierungsreagenzes auf nunmehr 1.2 Äquivalente weiter reduziert. Dadurch war es möglich, das gewünschte Produkt **137** zu isolieren, allerdings nur in einer sehr geringen Ausbeute von 8 % (Abb. 73). Als Nebenprodukt ist hierbei lediglich ein sehr kleiner Anteil des dibutylierten Produktes entstanden. Der Peak des in der vorigen Reaktion als Hauptprodukt identifizierten Pentylketons **136** war GC/MS-analytisch hingegen nicht mehr zu beobachten.

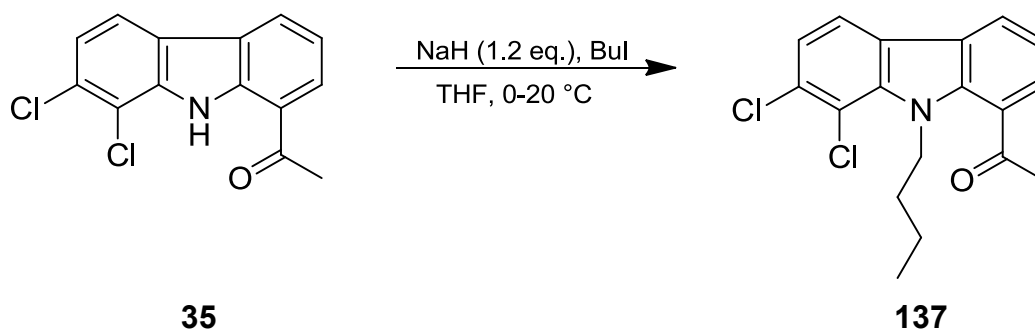


Abb. 73: Synthese von 1-(9-Butyl-7,8-dichlor-9*H*-carbazol-1-yl)ethanon (**137**)

Neben den entsprechenden  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren zeigte auch das dazugehörige DEPT-Spektrum mit zwei  $\text{CH}_3$ - und drei  $\text{CH}_2$ -Gruppen die für das neue Substitutionsmuster der Verbindung **137** typischen Peaks an (Abb. 74).

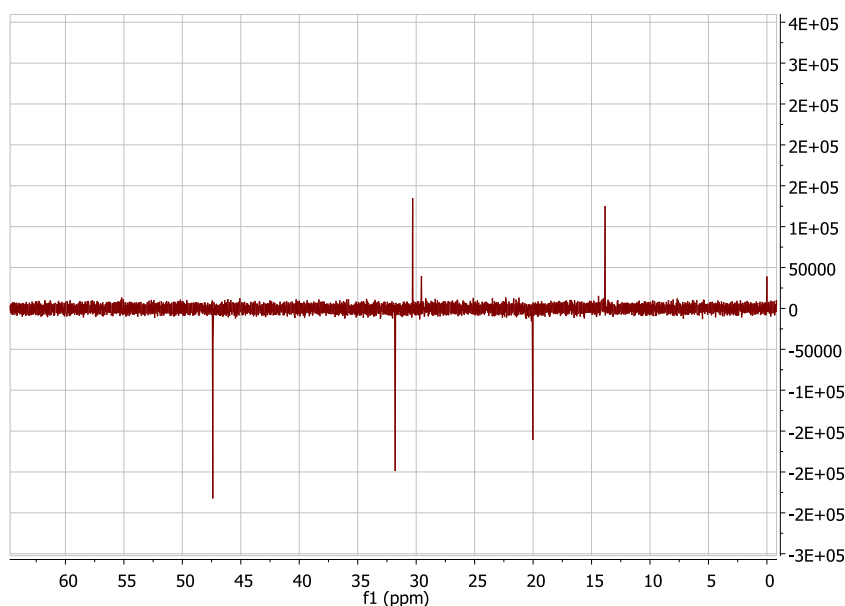


Abb. 74: Details aus dem DEPT-135-Spektrum von **137**

Da mit dieser Reaktion aufgrund der miserablen Ausbeute nur wenige Milligramm des benötigten Intermediats **137** erhalten wurden und kein Edukt **35** für weitere Umsetzungen mehr vorhanden war, wurde an dieser Stelle auf eine Fortführung der Synthese verzichtet.

## 2.6. Variationen an Position 1 durch Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen

Nachdem sowohl an Ring C als auch am Stickstoff des Ringes B von Desaza-Annomontin Modifizierungen vorgenommen worden waren, sollten nun auch an Stelle des Restes an Position 1 neue Substituenten eingeführt werden. Zum einen könnte damit untersucht werden, ob die Aminopyrimidin-Struktur für die bereits bekannte Aktivität essenziell ist, zum anderen wäre es möglich anhand der biologischen Aktivitäten der neuen Substanzen, insbesondere ihrer Fähigkeit bestimmte Kinasen zu inhibieren, weitere Struktur-Aktivitäts-Beziehungen abzuleiten.

Um eine größere Anzahl diverser aromatischer und heteroaromatischer Reste in eine bestimmte Position eines Grundkörpers rasch und effektiv einzuführen, sind Palladium-katalysierte Kreuzkupplungen besonders geeignet. Die wichtigsten Reaktionen sollen im Folgenden kurz vorgestellt werden.

Für eine *Stille-Kupplung*<sup>100</sup> benötigt man Aryl- oder Vinylhalogenide bzw. -triflate die mit Organozinnverbindungen unter Palladium-Katalyse gekuppelt werden (Abb. 75)<sup>204</sup>.

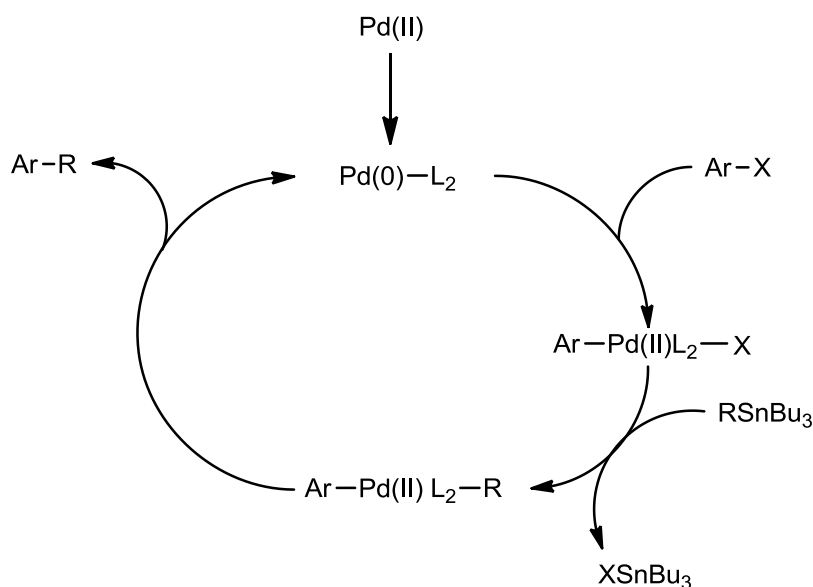


Abb. 75: Reaktionsmechanismus der Stille-Kupplung

Da Stannane aber sehr giftig sind, sollte diese Reaktion nach Möglichkeit keine Verwendung finden.

Nach *Sonogashira*<sup>205</sup> werden Aryl- und Alkenylhalogenide mit terminalen Alkinen unter Palladium-Katalyse in Gegenwart eines Kupferhalogenids und einer organischen Base (meist Diethylamin, Triethylamin oder Diisopropylamin) gekuppelt (Abb. 76).

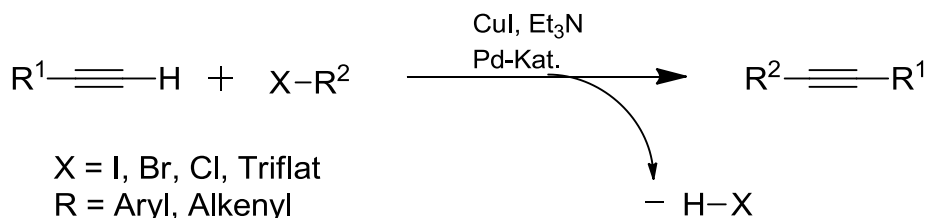


Abb. 76: Sonogashira-Kupplung

Wie die oben dargestellte Bruttogleichung schon zeigt, ist diese Reaktion nur für Ausgangsstoffe mit einer Alkin-Partialstruktur interessant, weshalb auch diese Kupplungsvariante nicht in Betracht gezogen wurde.

Bei der *Negishi-Kupplung*<sup>206</sup> werden Arylhalogenide oder -triflate mit Organozinkverbindungen unter Nickel- oder Palladium-Katalyse umgesetzt (Abb. 77).

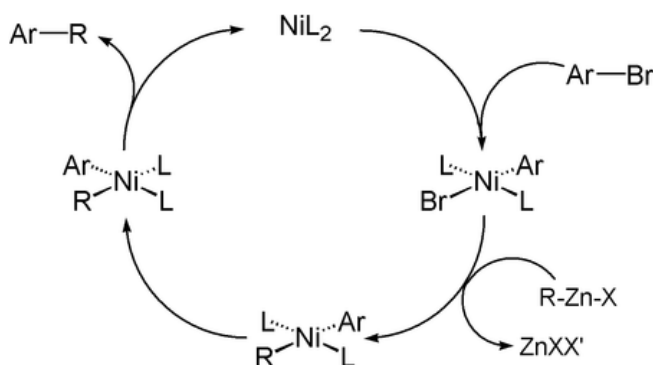


Abb. 77: Reaktionsmechanismus der Negishi-Kupplung<sup>207</sup>

Da Zinkverbindungen relativ instabil sind, meist in situ hergestellt werden müssen und kommerziell kaum erhältlich sind, eignet sich auch diese Reaktion nicht sonderlich zur effektiven Darstellung einer größeren Anzahl von Strukturen.

Die *Suzuki-Kupplung*<sup>104, 208</sup> hingegen arbeitet meist mit Arylhalogeniden oder -triflaten und Organoborverbindungen (v. a. Boronsäuren bzw. deren Ester) unter Tetrakis(triphenylphosphin)-Palladium(0)-Katalyse in Gegenwart einer Base, vorzugsweise Natriumcarbonat (Abb. 78).



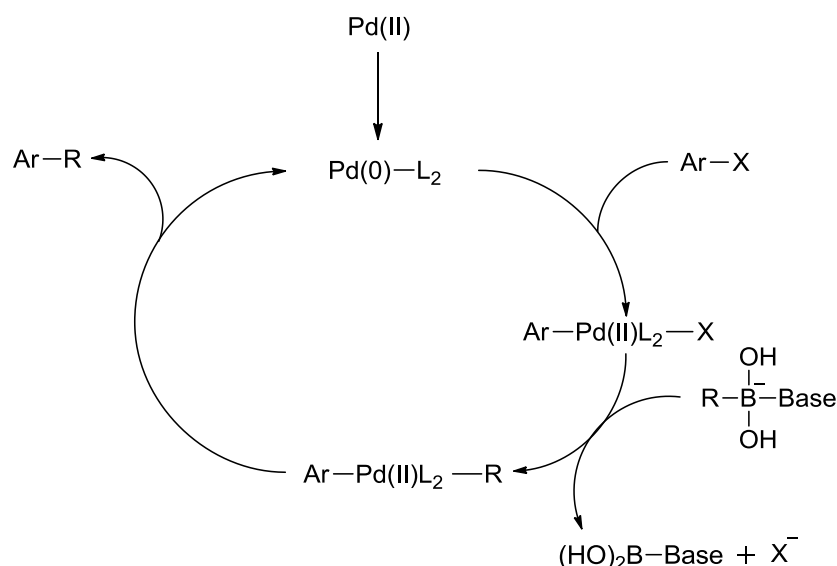


Abb. 78: Mechanismus der Suzuki-Reaktion

Mit dieser Reaktion ist es nicht nur möglich, schnell und effizient zu unterschiedlichsten Biarylen zu gelangen. Sie bietet auch den großen Vorteil, dass aufgrund ihrer hohen Stabilität viele Organoboronsäuren bzw. deren Ester kommerziell erhältlich sind. Des Weiteren sind diese Verbindungen in der Regel nicht giftig.

Um nun in 1-Position des Carbazols durch eine Suzuki-Kupplung verschiedene Reste einzuführen, musste zunächst ein 1-Halogencarbazol hergestellt werden. Da in unserer Arbeitsgruppe schon früher 1-Bromcarbazol<sup>42</sup> in guter Ausbeute dargestellt wurde, sollte auf diesen Baustein zurückgegriffen werden.

Zunächst wurden 2-Bromphenylhydrazin-Hydrochlorid und Cyclohexanon in einer Fischer-Borsche-Synthese (s. Abschnitt 1.4.)<sup>120, 154</sup> zu 8-Brom-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol (**101**) umgesetzt. Durch die nachfolgende Dehydrierung mittels Chloranil<sup>209</sup> konnte 1-Bromcarbazol (**40**) erhalten werden (Abb. 79).

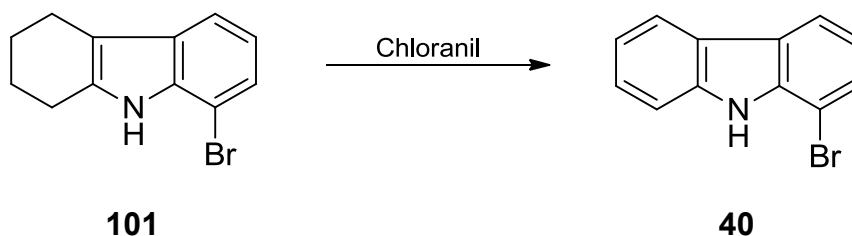


Abb. 79: Dehydrierung von **101** zu 1-Bromcarbazol (**40**)

Ausgehend von **40** konnten nun mikrowellenunterstützte Suzuki-Kupplungen durchgeführt werden. Die hauptsächlich verwendete Methode sieht eine Temperatur zwischen 70 und 90 °C bei einer Leistung von 150 Watt für eine Dauer von 10 bis maximal 20 Minuten vor. Als Lösungsmittel diente meist eine Mischung von 1,2-Dimethoxyethan und Ethanol (3:2), während eine 2 M Natriumcarbonat-Lösung als Base zum Einsatz kam (Abb. 80)<sup>210</sup>.

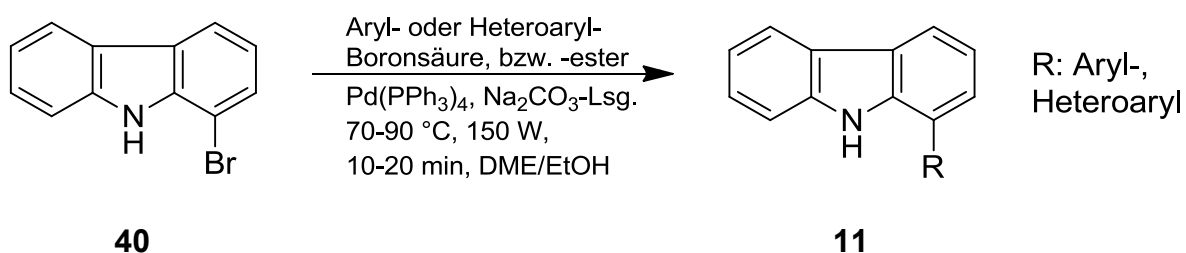


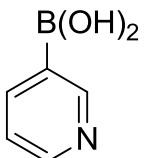
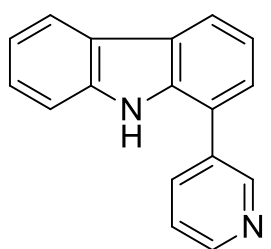
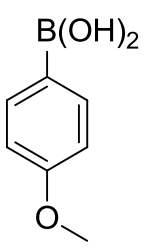
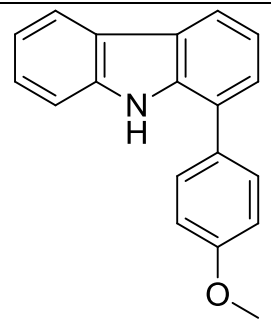
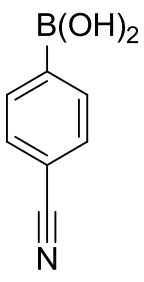
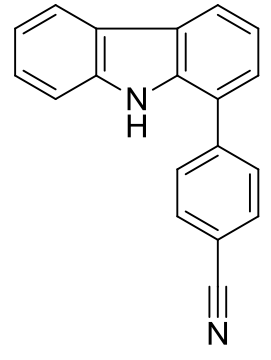
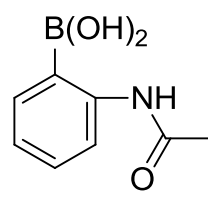
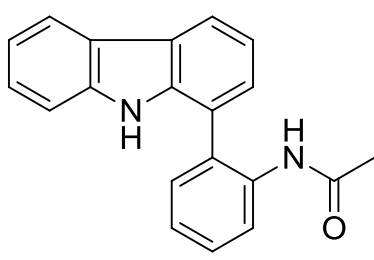
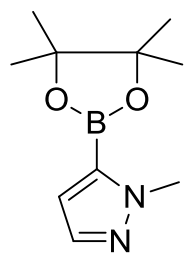
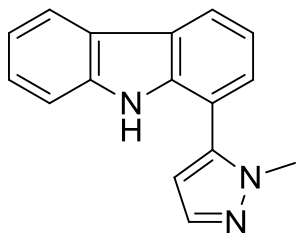
Abb. 80: Einführung neuer Reste in Position 1 durch Suzuki-Kupplung

Auf diese Weise konnten zahlreiche 1-substituierte Carbazole dargestellt werden (Tab. 1).

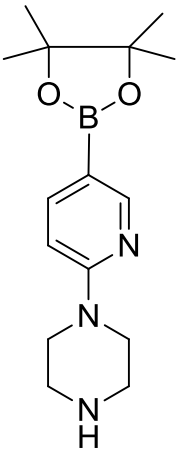
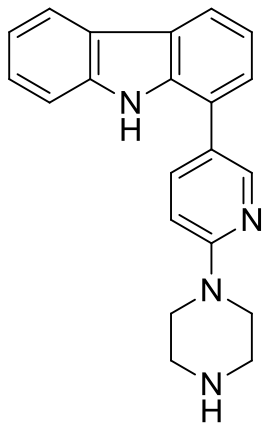
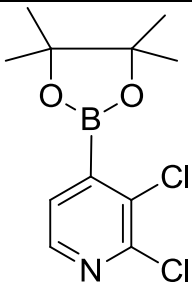
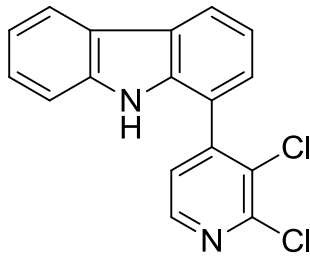
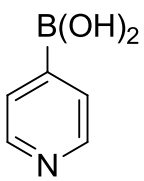
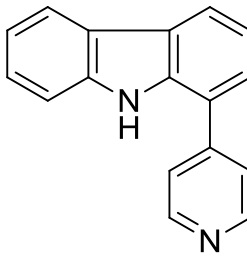
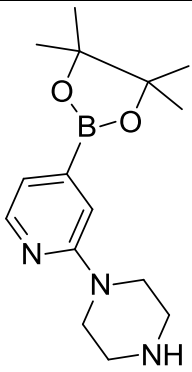
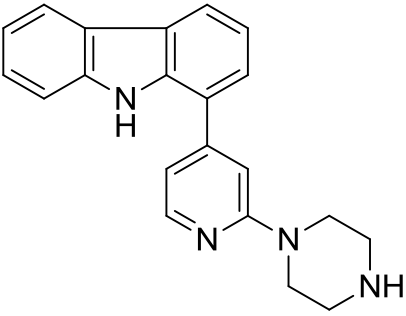
Bei einer zunächst nicht erfolgreichen Umsetzung (zu **147**) wurde auf Dioxan als Lösungsmittel umgestellt<sup>211</sup> um höhere Reaktionstemperaturen zu ermöglichen.

Boronsäure / -ester	Reaktions- bedingungen	Produkt	Ausbeute	Substanz- nummer
	70 °C, 150 W, 10 min, DME/EtOH		39 %	<b>138</b>
	70 °C, 150 W, 10 min, DME/EtOH		81 %	<b>139</b>

Tab. 1: 1-Substituierte Carbazole durch Suzuki-Kupplung

Boronsäure / -ester	Reaktions- bedingungen	Produkt	Ausbeute	Substanz- nummer
	70 °C, 150 W, 10 min, DME/EtOH		25 %	<b>140</b>
	70 °C, 150 W, 15 min, DME/EtOH		32 %	<b>141</b>
	80 °C, 150 W, 15 min, DME/EtOH		78 %	<b>142</b>
	70 °C, 150 W, 10 min, DME/EtOH		60 %	<b>143</b>
	80 °C, 150 W, 15 min, DME/EtOH		88 %	<b>144</b>

Tab. 1: 1-Substituierte Carbazole durch Suzuki-Kupplung

Boronsäure / -ester	Reaktions- bedingungen	Produkt	Ausbeute	Substanz- nummer
	90 °C, 150 W, 20 min, DME/EtOH		52 %	<b>145</b>
	90 °C, 150 W, 20 min, DME/EtOH		8 %	<b>146</b>
	120 °C, 100 W, 10 min, Dioxan		49 %	<b>147</b>
	90 °C, 150 W, 20 min, DME/EtOH		84 %	<b>148</b>

Tab. 1: 1-Substituierte Carbazole durch Suzuki-Kupplung

## 2.7. Exkurs: 8*H*-Indolo[3,2,1-*de*]phenanthridine und 7*H*-Thieno[3',2':4,5]-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazole

Bei dem Versuch, eine Suzuki-Kupplung von 1-Bromcarbazol (**40**) mit 2-Formylphenylboronsäure (**149**) nach der im Abschnitt 2.6. beschriebenen mikrowellenunterstützten Methode durchzuführen, um zum entsprechenden 1-(2-Formylphenyl)carbazol (**150**) zu gelangen (Abb. 81), sind anstatt der erwarteten Verbindung zwei andere Produkte zunächst unbekannter Struktur entstanden.

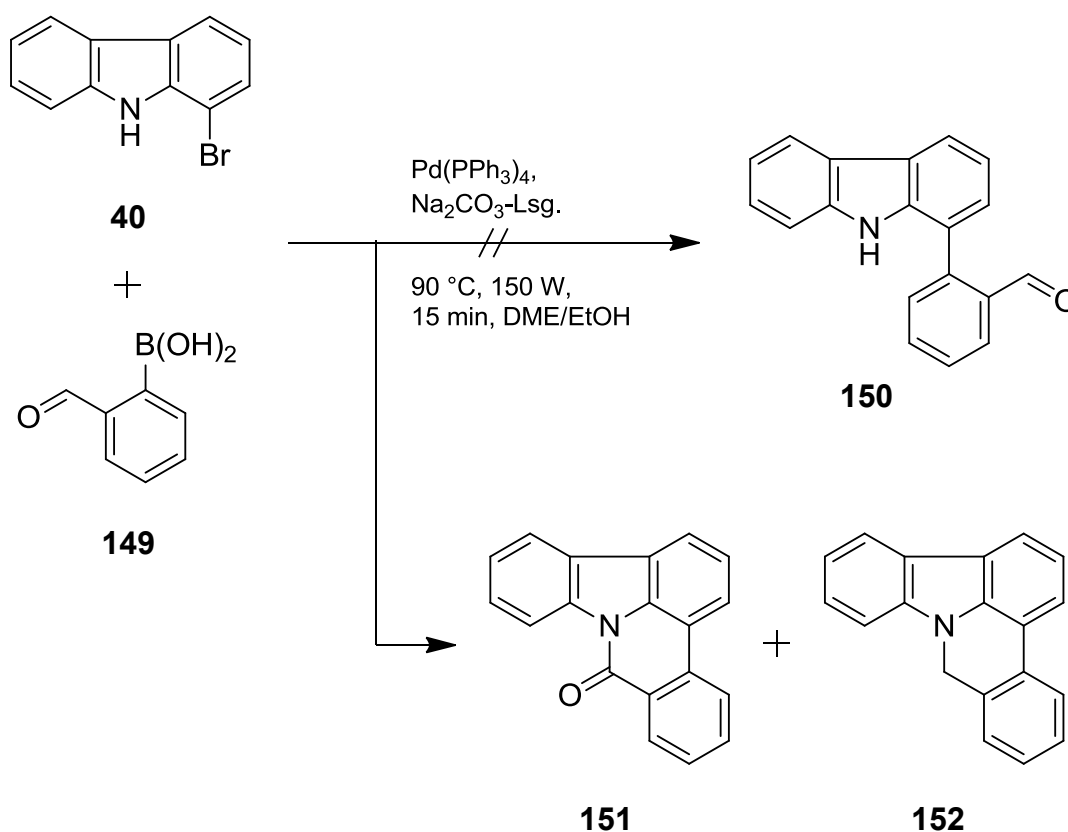


Abb. 81: Geplante Synthese von **150**

Eine GC/MS-Analyse des Rohproduktes zeigte zwei neue Peaks der Massen  $m/z = 255$  und  $m/z = 269$ . Da Letzterer genau  $m/z = 2$  weniger aufwies als die geplante Verbindung **150** mit einer berechneten Molmasse von 271 g/mol, lag der Schluss nahe, dass es zu einer oxidativen intramolekularen Cyclisierung gekommen ist, durch welche schließlich 8*H*-Indolo[3,2,1-*de*]phenanthridin-8-on (**151**) als Produkt erhalten wurde. Diese Überlegung konnte anschließend NMR-spektroskopisch bestätigt werden.

Eine entsprechende Untersuchung des zweiten Produktes **152** zeigte im Vergleich mit der vorgenannten Verbindung **151** im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ein zusätzliches Singulett bei 5.47 ppm mit einem Integral von 2 H. Aufgrund dieser Beobachtung wurde angenommen, es könnte sich um das reduzierte Analogon 8*H*-Indolo[3,2,1-*de*]phenanthridin (**152**) handeln, was auch die Massendifferenz von  $m/z = 14$  erklären würde. Die korrespondierenden  $^{13}\text{C}$ - und DEPT-Spektren stützten diese Annahme und zeigten tatsächlich anstelle des Carbonyl-Signals bei 160.0 ppm (**151**, Abb. 82) eine  $\text{CH}_2$ -Gruppe bei 45.9 ppm (**152**, Abb. 83).

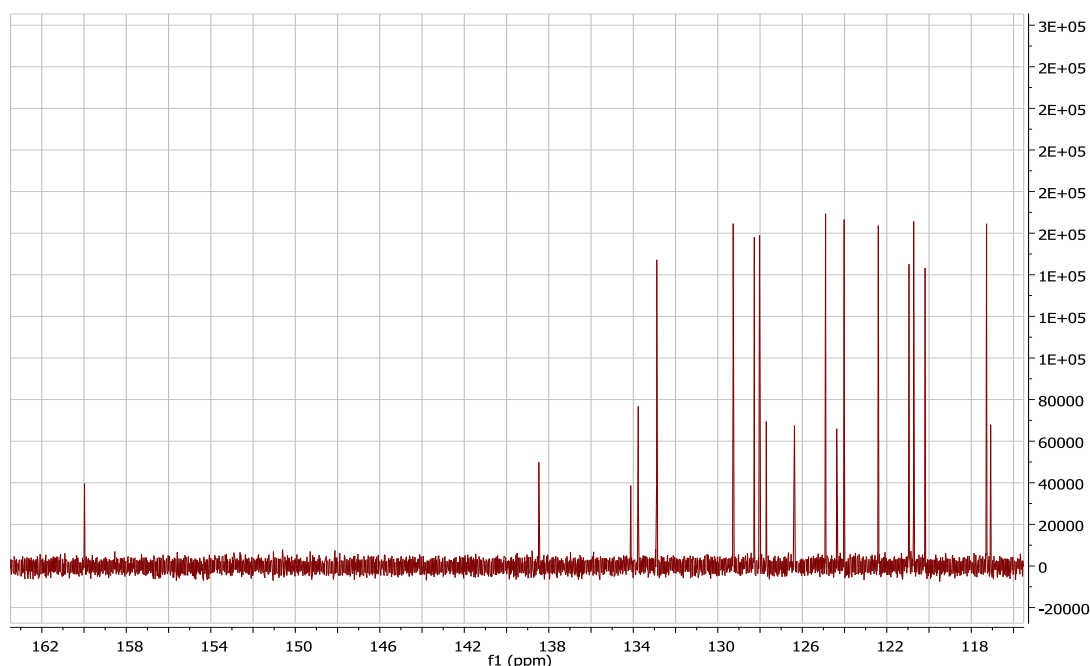


Abb. 82:  $^{13}\text{C}$ -Spektrum von **151**

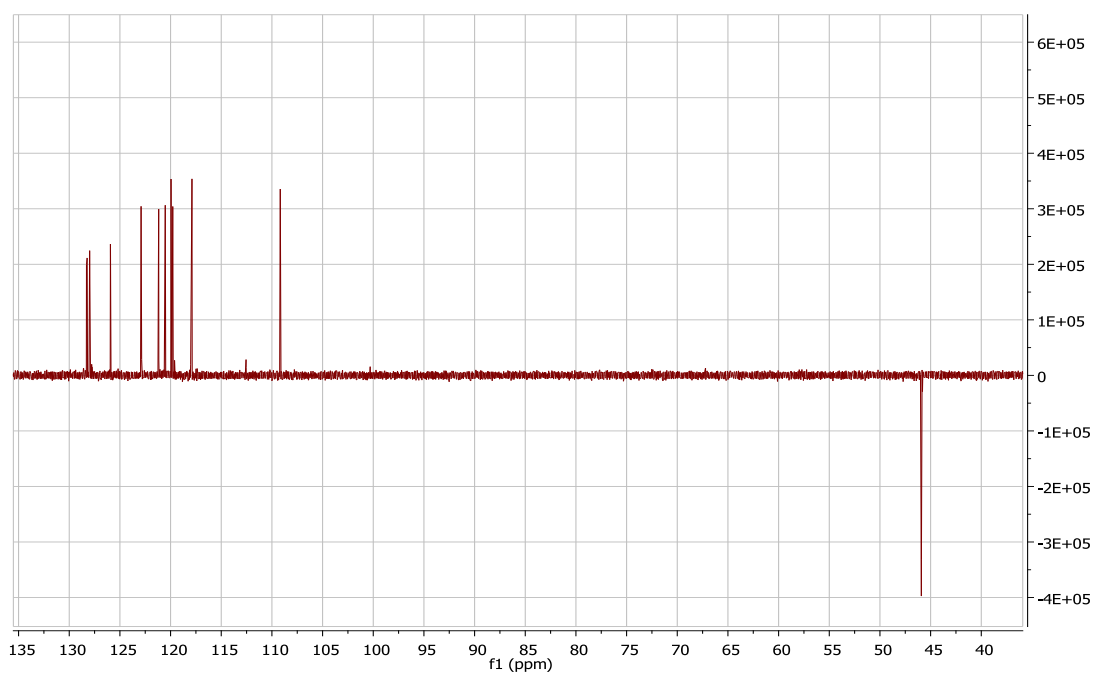


Abb. 83: DEPT-135-Spektrum von **152**

Beide Verbindungen wurden in identischer Ausbeute von 37 % erhalten, was sehr stark auf eine Disproportionierungs-Reaktion hindeutet. Der genaue Mechanismus ist nicht geklärt, er könnte aber wie in Abb. 84 dargestellt über eine Art Cannizzaro-Reaktion<sup>212, 213</sup> verlaufen.

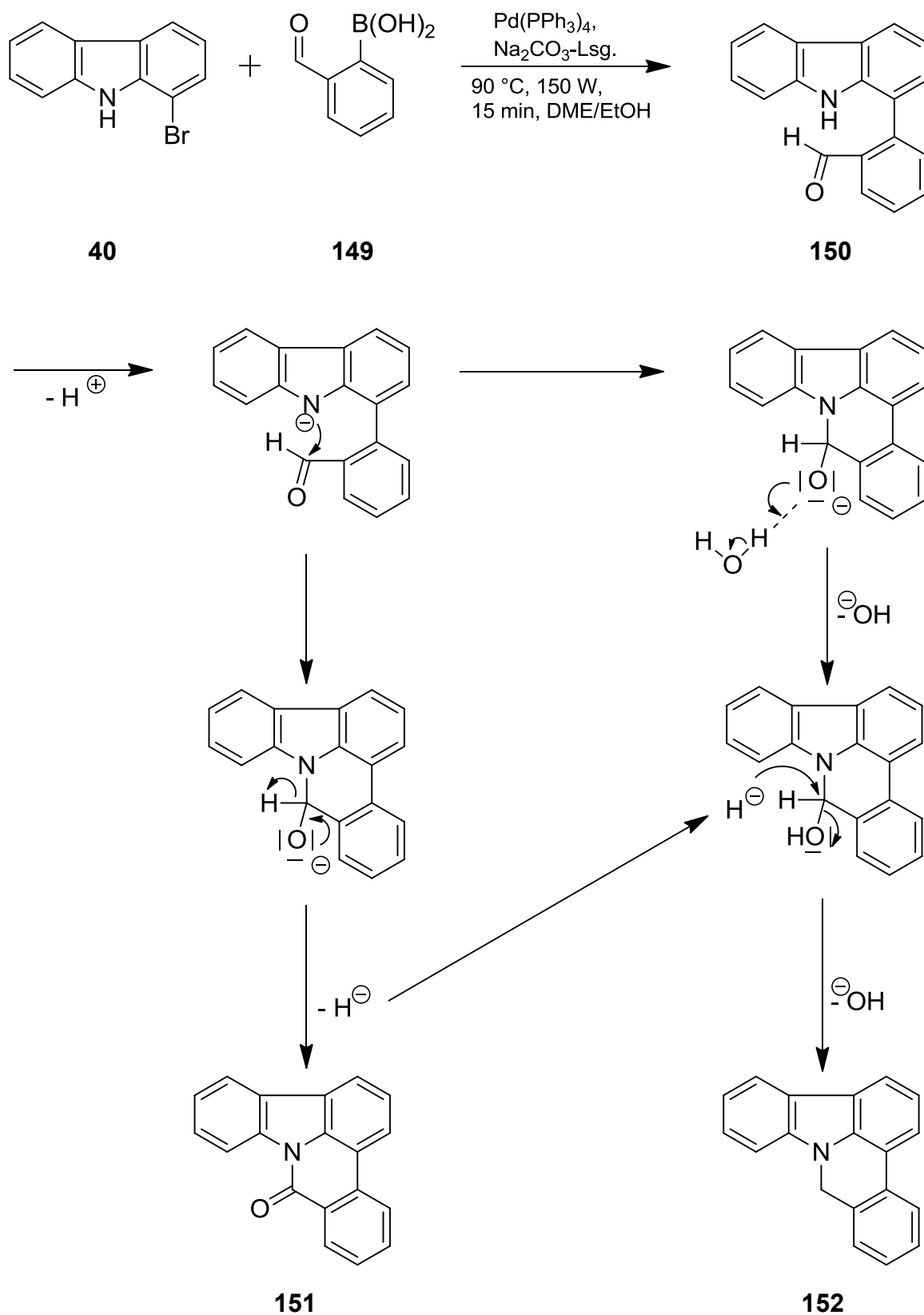


Abb. 84: Möglicher Mechanismus der Entstehung von **151** und **152**

Sollte diese Reaktion auch auf andere 2-Formylaryl- oder -heteroarylboronsäuren



übertragbar sein, würde sie einen völlig neuen Zugang zu anellierten Desaza-Canthinen und Desaza-Canthin-6-onen eröffnen. Bislang sind für derartige Pentacyclen fast ausschließlich Synthesen beschrieben worden, die zunächst eine *N*-Alkylierung bzw. *N*-Acylierung am Pyrrol-Stickstoff eines Carbazols oder  $\beta$ -Carbolins vorsehen, bevor es in einem weiteren Schritt durch unterschiedlichste Reaktionen zum Ringschluss kommt. Untersucht wurden in diesem Kontext die radikalische, oxidative Cyclisierung<sup>214</sup>, der Palladium-katalysierte Ringschluss mit anschließender Oxidation der Methylenbrücke zum Keton bzw. Lactam mit  $\text{MnO}_2$ <sup>215</sup>, sowie die Photocyclisierung in Gegenwart von  $\text{Iod}$ <sup>216</sup>.

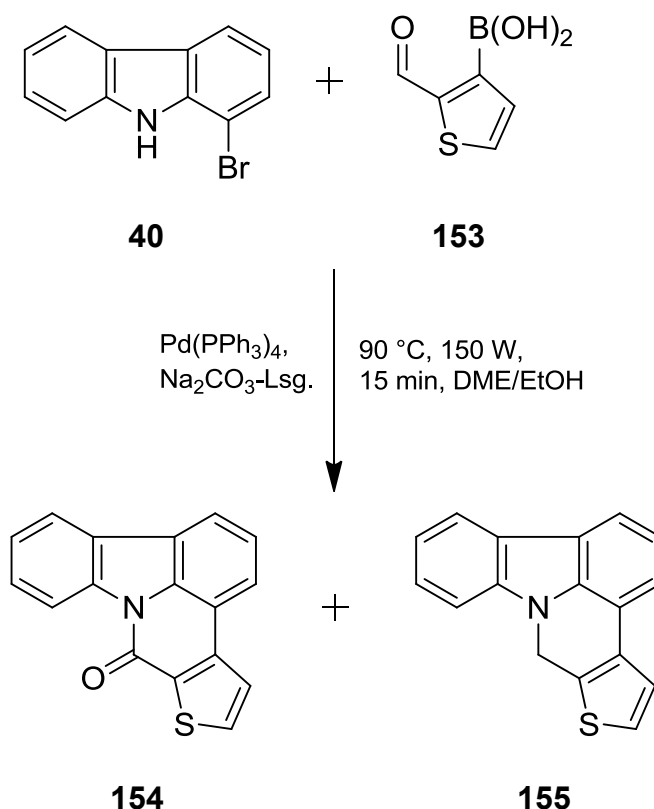
Ausgehend vom entsprechenden, ebenfalls zuvor *N*-alkylierten oder *N*-acylierten Indol wurden auch intramolekulare Diels-Alder-Reaktionen zum Zwecke des Ringschlusses und der Darstellung substituierter Desaza-Canthin-6-one beschrieben. Als Edukt werden hierzu z.B. 3-(Tetrahydropyridinyl)indole als cyclische homologe von 3-Vinylindol verwendet<sup>217, 218</sup> oder auch Indol-3-acrylsäure<sup>219</sup>, welche ebenfalls die Strukturkomponente des 3-Vinylindols besitzt (vgl. Abschnitt 1.5.1.).

Methoden, bei welchen die Lactamisierung erst im letzten Schritt stattfindet sind auch bekannt, jedoch enthält der in Position 1 befindliche Aromat dann in *ortho*-Stellung einen Ester<sup>220</sup> oder ein Säurechlorid<sup>221</sup> und weist damit, im Gegensatz zu unserer neu entdeckten Synthesemöglichkeit, bereits die benötigte Oxidationsstufe auf.

In Lit.<sup>222</sup> wurde auch 2-Formylphenylboronsäure (**149**) verwendet und mit substituiertem 2-Bromindol in einer konventionellen Suzuki-Reaktion in Ethanol unter Rückfluss für mehrere Stunden umgesetzt. Anschließend konnte hierbei jedoch lediglich das entsprechende Halbaminal isoliert werden.

Puzik<sup>106</sup> hat in unserer Arbeitsgruppe 5,6-Dihydrocanthin-4-on als Ausgangsstoff verwendet und durch eine Friedländer-Kondensation<sup>223, 224</sup> mit 2-Aminobenzaldehyd und anschließende Oxidation mit  $\text{MnO}_2$  ein Chinolin-anelliertes Canthin-6-on hergestellt<sup>225</sup>. Auch Pyridin- und Pyrimidin-anellierte Analoga<sup>225</sup> sind in diesem Zusammenhang beschrieben worden.

Zur Überprüfung der allgemeinen Anwendbarkeit der entdeckten Methode wurde die analoge Synthese mit 2-Formylthiophen-3-boronsäure (**153**) durchgeführt, um zu untersuchen, ob es erneut zum Ringschluss kommt und ob sowohl das oxidierte **154** als auch das reduzierte Produkt **155** wieder in gleicher Ausbeute zu erhalten wären (Abb. 85).

Abb. 85: Darstellung von **154** und **155**

Tatsächlich konnten auch bei diesem Versuch beide Produkte mit identischen Ausbeuten von 25 % isoliert werden. Dies lässt darauf schließen, dass diese Synthesemethode tatsächlich allgemein anwendbar ist und damit eine neue Möglichkeit zur Darstellung von anellierten Desaza-Canthin-6-onen sowie deren reduzierten Analoga bietet. Ein großer Vorteil besteht zudem darin, dass keine aufwändig herzustellenden Vorstufen benötigt werden und die Produkte ohne zusätzlichen Oxidationsschritt oder weitere Arbeitsgänge in einer ebenso eleganten wie zeitlich kurzen Ein-Topf-Reaktion erhalten werden können.

## 2.8. Arylierung an Position 1 durch nucleophile Addition an Heteroaromaten

Durch die im Abschnitt **2.6.** erläuterten Suzuki-Kupplungen konnte bereits eine nennenswerte Zahl interessanter 1-(Hetero)arylcarbazole rasch und effektiv erhalten werden. Leider waren sowohl die 2-Pyridin- als auch die 4-Pyrimidinboronsäure nicht kommerziell verfügbar. Da diese Strukturen aber aufgrund ihrer großen Ähnlichkeit zum Aminopyrimidin-Rest der Leitstruktur **1** von großem Interesse für die Ableitung von Struktur-Aktivitätsbeziehungen waren, sollte eine alternative

Synthesemöglichkeit gefunden werden. Bei der neuen Methode sollte auch wieder von 1-Bromcarbazol (**40**) ausgegangen werden.

Wie die mesomeren Grenzformeln sowohl des Pyridins als auch des Pyrimidins zeigen, besitzen beide Heteroaromaten an den zu ihren Stickstoffatomen *ortho*-ständigen Kohlenstoffatomen eine positive Polarisierung, welche nucleophile Additionen ermöglicht<sup>226</sup>.

Da sich Halogenaromaten gut für Umpolungsreaktionen eignen, wurde in Anlehnung an die Arbeiten von Bracher und Hildebrand<sup>227</sup> mit 1-Brom- $\beta$ -carbolin zunächst ein Brom-Lithium-Austausch an **40** durchgeführt, um zum entsprechenden 1-lithiierten Carbazol **41** zu gelangen. Hierbei ist es wichtig, auf die Äquivalente der zugegebenen Base zu achten. Der Brom-Lithium-Austausch mit *t*-Butyllithium (*t*-BuLi) an sich verbraucht schon zwei Anteile, da es bei der Verwendung von *t*-BuLi nicht nur zur Austausch-Reaktion des Halogens gegen das Alkalimetall kommt, sondern eine Folgereaktion des gebildeten *t*-Butylbromids mit einem zweiten Äquivalent der Base stattfindet (Abb. 86).

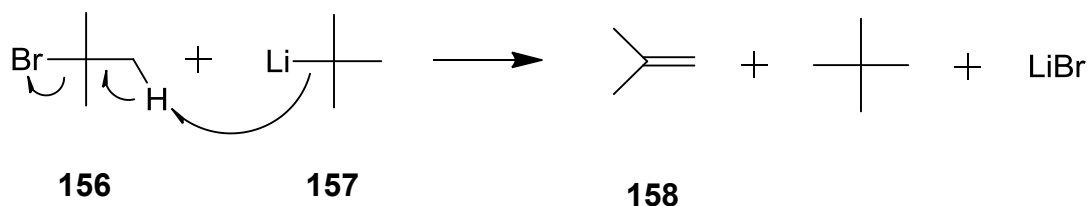


Abb. 86: Folgereaktion von *t*-Butylbromid<sup>228</sup>

Hierbei wird Bromid von dem zuvor entstandenen 2-Bromisobutan **156** abgespalten, während ein zweiter Teil *t*-BuLi **157** anschließend die Deprotonierung zum *iso*-Buten **158** bewirkt. Diese Reaktion findet aufgrund der hohen Stabilisierung des tertiären Carbeniumions statt und kann beim analogen *n*-BuLi nicht beobachtet werden.

Ein weiteres Äquivalent der Base wird durch die Position 9 des Carbazols verbraucht, die aufgrund ihrer NH-Acidität ebenfalls einer Deprotonierung unterliegt. Somit sind insgesamt 3 Äquivalente *t*-BuLi für die Umsetzung zum 1,9-dimetallierten Carbazol **41** erforderlich.

Durch die anschließende Zugabe von wasserfreiem Pyridin bzw. Pyrimidin kam es schließlich zur erwünschten nucleophilen Addition<sup>229</sup> in 2-Position des Pyridins bzw. in 4-Position des Pyrimidins. Der zunächst geplante finale Oxidationsschritt mit Kaliumpermanganat<sup>230</sup> war überdies nicht mehr notwendig, da die entstandenen

Dihydro-Aromaten **42** bzw. **43** bereits durch die wässrige Aufarbeitung an Luftsauerstoff in die geplanten vollaromatischen Verbindungen **44** und **45** überführt werden konnten (Abb. 87). Die Ausbeuten betrugen dabei 23 % für **44** bzw. 40 % bei **45**.

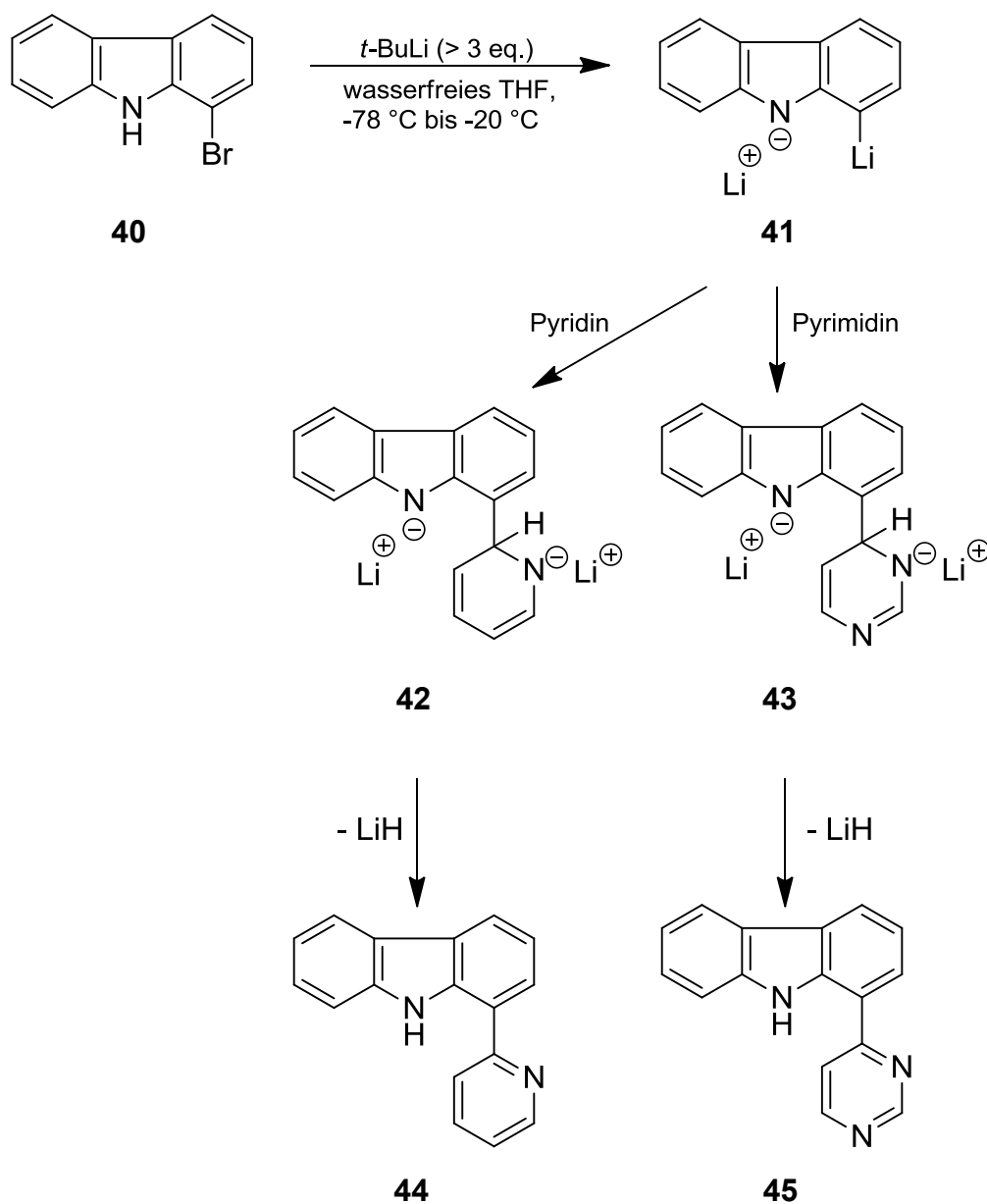
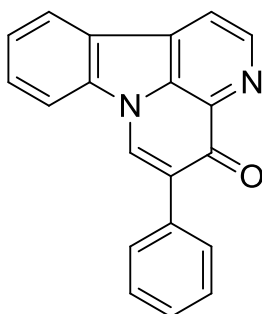


Abb. 87: Synthese von **44** und **45**

## 2.9. Variationen am Desaza-Canthin-4-on

Im Arbeitskreis von Prof. Dr. Herms haben Kamran Honarnejad und Alexander Daschner diverse Verbindungen unseres Arbeitskreises in einem *high-throughput drug screening* auf ihre biologische Aktivität bezüglich der zellulären Calcium-Homöostase untersucht (s. Abschnitt 3.). Hierbei zeigte u. a. das von Puzik<sup>106</sup> synthetisierte 5-Phenylcanthin-4-on **159** die Fähigkeit, eine pathologisch erhöhte Calcium-Freisetzung aus dem Endoplasmatischen Reticulum (ER) wieder zu reduzieren (Abb. 88).



**159**

Abb. 88: 5-Phenylcanthin-4-on **159**

Da überdies bekannt ist, dass Pyridocarbazole (insbesondere mit diversen Resten an Position 5) die cyclische GMP-Phosphodiesterase (cGMP-PDE) inhibieren können<sup>231</sup>, sollten zu **159** analoge Desaza-Canthin-4-one hergestellt werden, um anschließend zu untersuchen, ob auch hier interessante Aktivitäten beobachtet werden können und inwiefern diese durch entsprechende Substituenten steuerbar sind.

Für die Canthin-4-one sind bereits einige Synthesemöglichkeiten beschrieben worden<sup>99, 232</sup>, nicht alle jedoch lassen sich auch für die geplanten 3-Desaza-Analoga anwenden<sup>233, 234</sup>. Aufgrund der guten Erfahrungen und Ausbeuten sollte die Darstellung analog den Arbeiten von Puzik<sup>106</sup> und Strödke<sup>42</sup> erfolgen. Demnach werden erneut 1-Acetylcabazole (**160**) als Edukte verwendet, welche nach Umsetzung mit Bredericks Reagenz den gewünschten Tetracyclus des 3-Desaza-Canthin-4-ons (**48**) ergeben.

Die Ausbildung des Tetracyclus **48** erfolgt spontan aus dem reaktiven Enaminoketon **161**, wenn der Pyrrol-Stickstoff zuvor weder geschützt noch anderweitig alkyliert (vgl. **162**) wurde, wie es z.B. in Abschnitt 2.4. mit der SEM-Schutzgruppe gezeigt wurde

oder in den Abschnitten **2.5.1.** sowie **2.5.2.** für entsprechende *N*-alkylierte 1-Acetylcarbazole (Abb. 89).

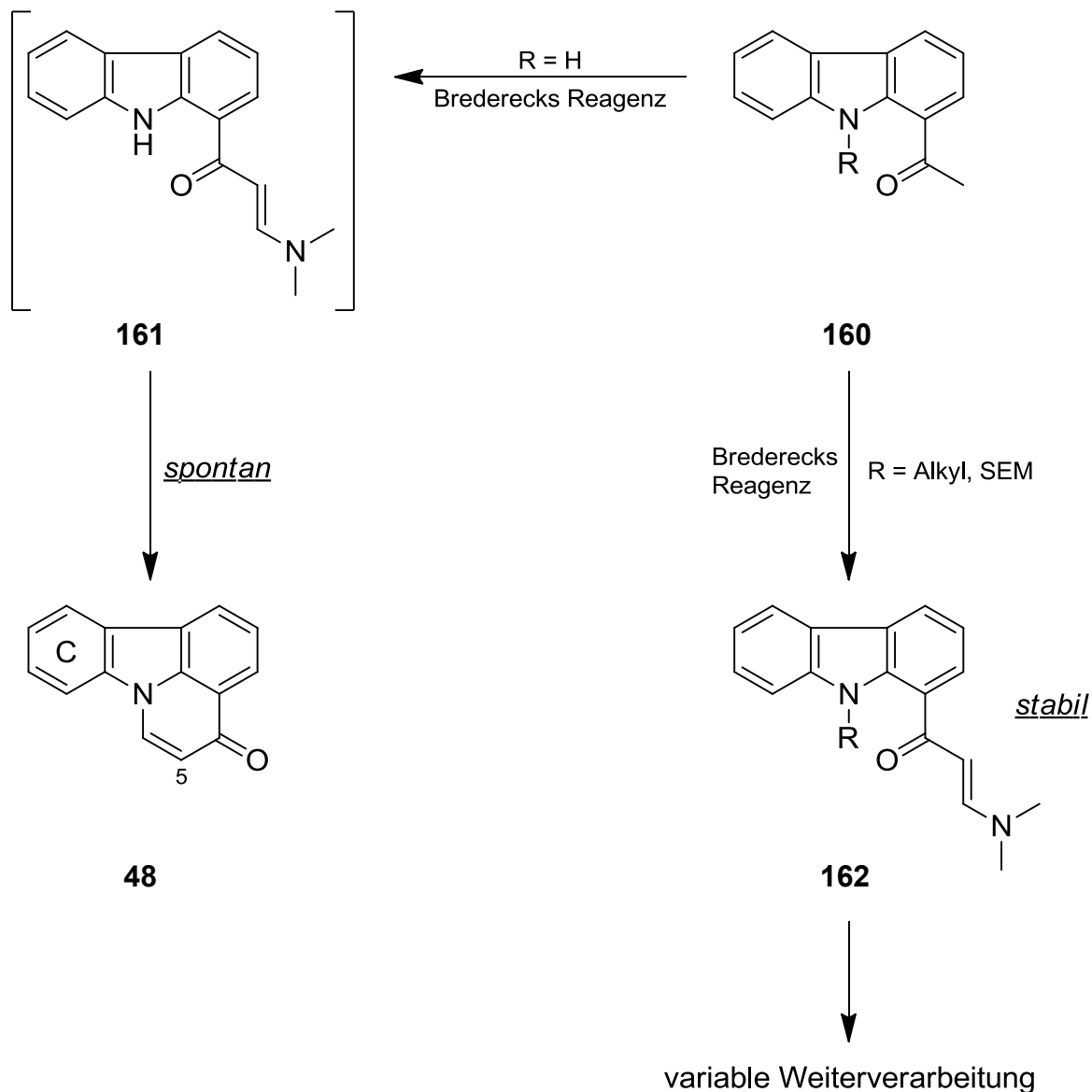


Abb.89: Umsetzung von 1-Acetylcarbazol-Derivaten mit Bredericks Reagenz

Es wurde zudem in zwei unterschiedliche Varianten unterteilt: Desaza-Canthin-4-one mit Halogen-Substituenten an Ring C, in Anlehnung an die Kinase-Inhibitoren der vorangegangenen Abschnitte, und Desaza-Canthin-4-one mit Aryl- oder Heteroaryl-Substituenten an Position 5, abgeleitet von 5-Phenylcanthin-4-on (**159**) als nachweislich aktiver Leitstruktur.

### 2.9.1. Desaza-Canthin-4-one mit Halogen-Substituenten an Ring C

Nach der in Abschnitt 2.2. beschriebenen, neu entwickelten Synthesemöglichkeit für 1-Acetylcarbazole wurden u. a. das 7,8-Dichlor-1-acetylcarbazol (**35**) und das 6-Brom-1-acetylcarbazol (**109**) hergestellt. Beide Substanzen wurden nun jeweils in wasserfreiem DMF gelöst, mit Brederecks Reagenz versetzt und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach entsprechender Aufreinigung konnten das 8,9-Dichlor-4*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-4-on (**163**) in 72 %iger und das 10-Brom-4*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-4-on (**164**) in 25 %iger Ausbeute erhalten werden (Abb. 90).

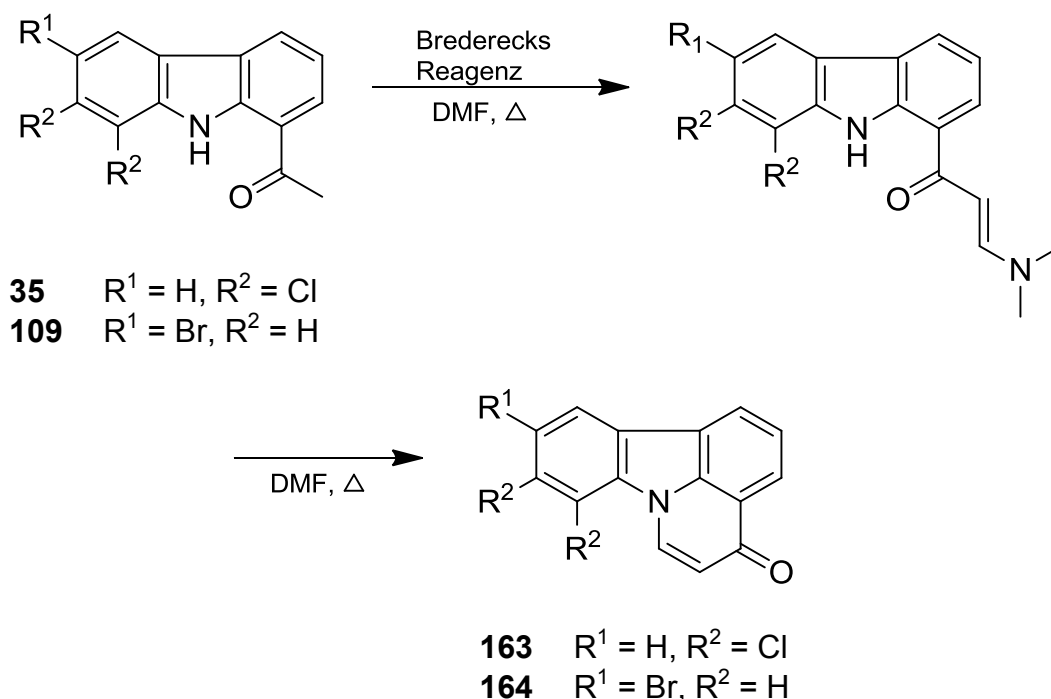


Abb. 90: Synthese von 8,9-Dichlor-4*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-4-on (**163**) und 10-Brom-4*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-4-on (**164**)

### 2.9.2. Desaza-Canthin-4-one mit Aryl- oder Heteroaryl-Substituenten an Position 5

In gleicher Weise ließ sich auch das nicht substituierte Desaza-Canthin-4-on (**48**) aus 1-Acetylcarbazol (**21**) darstellen<sup>42</sup>, welches analog der 5-Iodcanthin-4-on-Synthese von Puzik<sup>106</sup> mit *N*-Iodsaccharin in 96 %iger Ausbeute zum 5-Iod-4*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-4-on (**49**) umgesetzt werden konnte (Abb. 91). Dass tatsächlich die Position 5 und nicht etwa C-6 substituiert wurde, konnte anhand der <sup>1</sup>H-NMR-, <sup>13</sup>C-NMR- und HMBC-Spektren von **48** und **49** nachgewiesen werden. Am deutlichsten

ist dies an der fehlenden  $^3J$ -Kopplung von C-3a zu 5-H zu erkennen. Während im HMBC-Spektrum von **48** noch zwei  $^3J$ -Kopplung von C-3a (zu 2-H und 5-H) nachweisbar waren, fehlte die genannte Kopplung im HMBC-Spektrum von **49** ebenso wie der entsprechende 5-H Peak im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (s. Abb. 91). Die  $^3J$ -Kopplung von C-3a zu 2-H hingegen blieb mit nahezu unveränderter chemischer Verschiebung der dazugehörigen Peaks im  $^1\text{H}$ -NMR- sowie  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum erhalten.

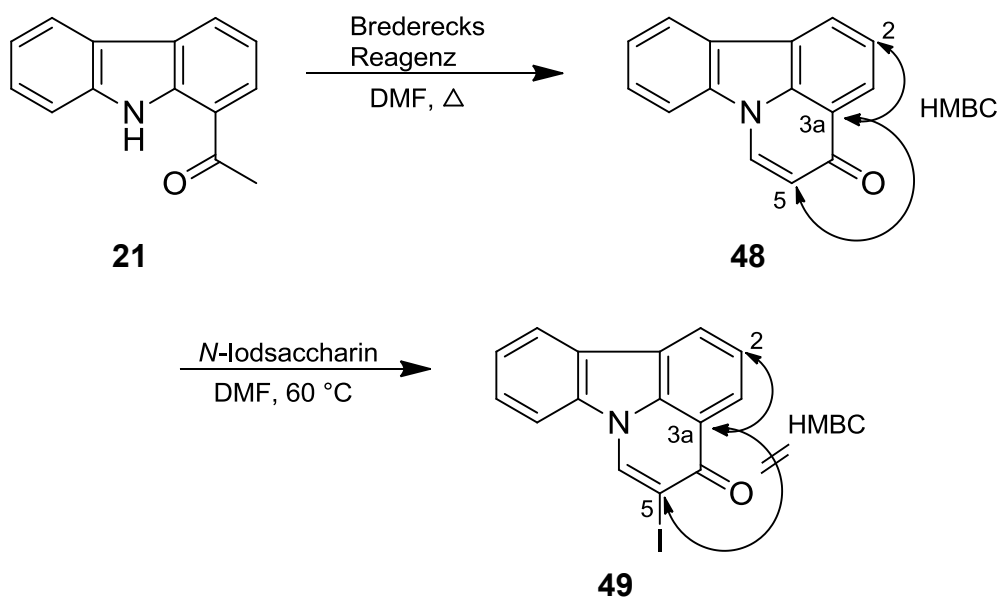


Abb. 91: Synthese von Desaza-5-Iodcanthin-4-on (**49**)

Dieses in Position 5 iodierter Desaza-Canthin-4-on (**49**) stellte eine ideale Ausgangsverbindung für die im Anschluss durchgeführten Suzuki-Kreuzkupplungs-Reaktionen dar.

Die ersten beiden Derivate **165** und **166** wurden aus Phenylboronsäure bzw. 4-Methoxyphenylboronsäure und **49** ähnlich der in Abschnitt 2.6. vorgestellten mikrowellenunterstützten Methode mit einer Maximaltemperatur von 80 °C, für eine Dauer von 15 Minuten bei einer Leistung von 150 Watt hergestellt. Um die Synthese noch effizienter zu machen, wurde diese Methode leicht modifiziert, indem die Reaktionstemperatur um 10 °C erhöht wurde, bei gleichzeitig um ein Drittel verkürzter Reaktionszeit (Abb. 92). Die Ausbeuten blieben dabei mindestens vergleichbar.



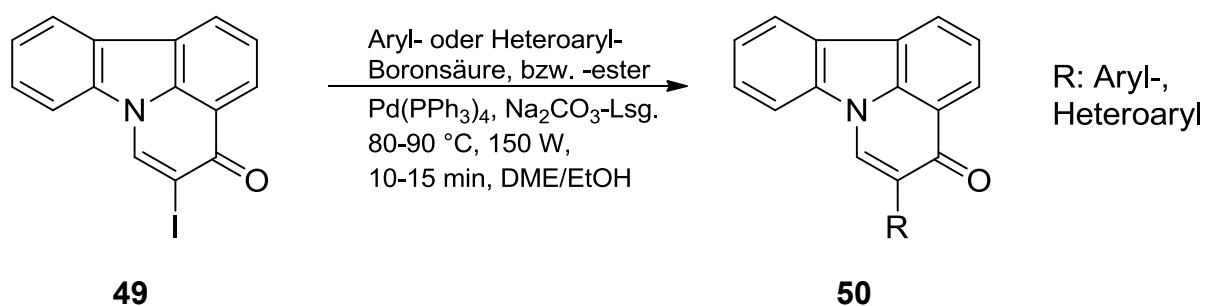
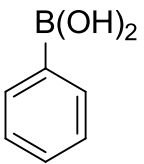
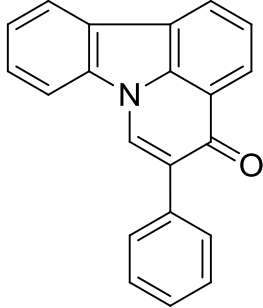
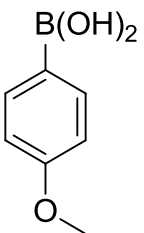
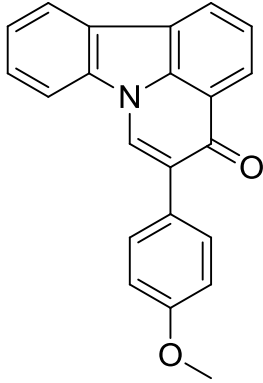
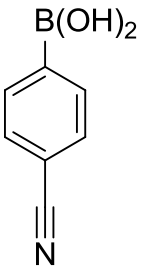
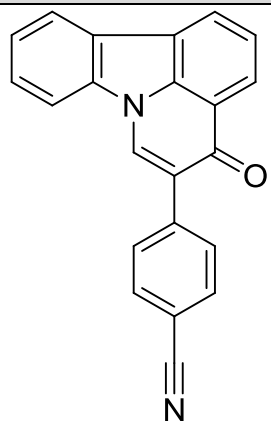
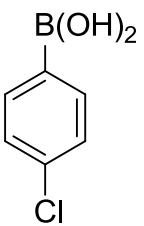
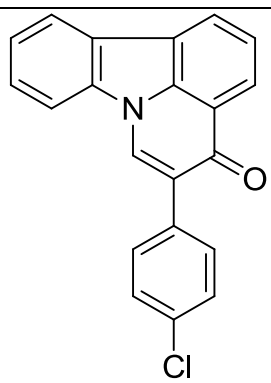
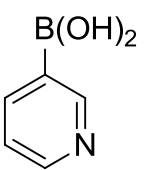
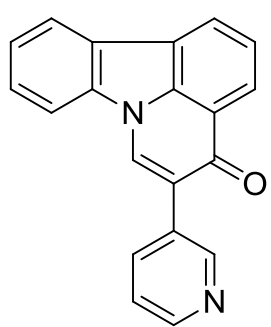
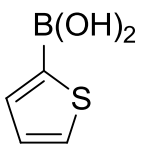
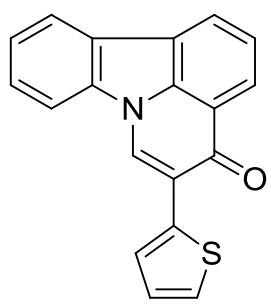


Abb. 92: Einführung neuer Reste in Position 5 durch Suzuki-Kupplung

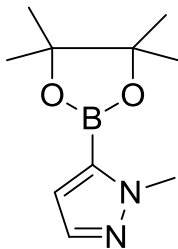
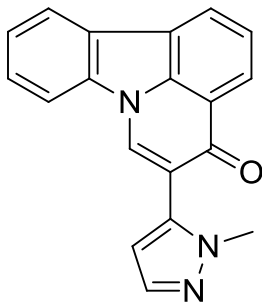
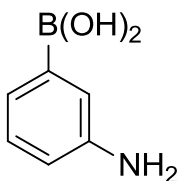
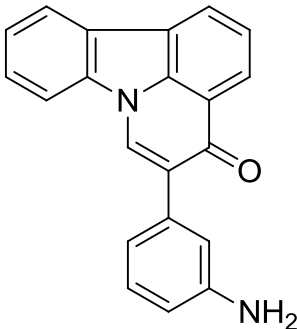
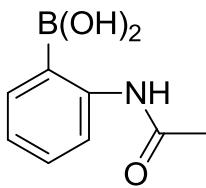
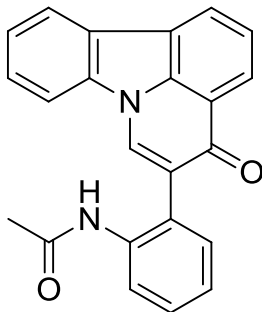
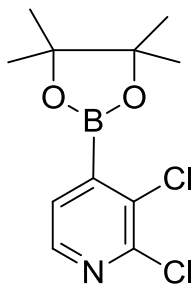
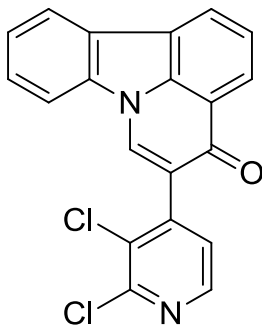
Auf diese Weise konnten zahlreiche 5-substituierte Desaza-Canthin-4-one (**50**) dargestellt werden (Tab. 2).

Boronsäure / -ester	Reaktions- bedingungen	Produkt	Ausbeute	Substanz- nummer
	80 °C, 150 W, 15 min, DME/EtOH		58 %	<b>165</b>
	80 °C, 150 W, 15 min, DME/EtOH		32 %	<b>166</b>

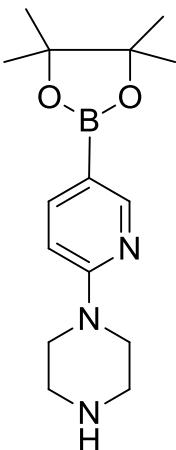
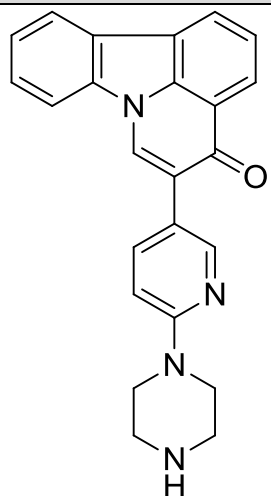
Tab. 2: 5-Substituierte Desaza-Canthin-4-one durch Suzuki-Kupplung

Boronsäure / -ester	Reaktions- bedingungen	Produkt	Ausbeute	Substanz- nummer
	90 °C, 150 W, 10 min, DME/EtOH		43 %	<b>167</b>
	90 °C, 150 W, 10 min, DME/EtOH		52 %	<b>168</b>
	90 °C, 150 W, 10 min, DME/EtOH		35 %	<b>169</b>
	90 °C, 150 W, 10 min, DME/EtOH		73 %	<b>170</b>

Tab. 2: 5-Substituierte Desaza-Canthin-4-one durch Suzuki-Kupplung

Boronsäure / -ester	Reaktions- bedingungen	Produkt	Ausbeute	Substanz- nummer
	90 °C, 150 W, 10 min, DME/EtOH		86 %	<b>171</b>
	90 °C, 150 W, 10 min, DME/EtOH		39 %	<b>172</b>
	90 °C, 150 W, 10 min, DME/EtOH		8 %	<b>173</b>
	90 °C, 150 W, 10 min, DME/EtOH		9 %	<b>174</b>

Tab. 2: 5-Substituierte Desaza-Canthin-4-one durch Suzuki-Kupplung

Boronsäure / -ester	Reaktions- bedingungen	Produkt	Ausbeute	Substanz- nummer
	<p>90 °C, 150 W, 10 min, DME/EtOH</p>		68 %	<b>175</b>

Tab. 2: 5-Substituierte Desaza-Canthin-4-one durch Suzuki-Kupplung

### 3. Biologisch aktive Substanzen mit 2,3,4,9-Tetrahydro-1*H*-carbazol-1-amin-Grundgerüst

Presenilin-Mutationen spielen eine wichtige Rolle in der Entstehung der familiär gehäuften Alzheimer-Erkrankung.

Presenilin (PS) stellt die katalytische Komponente des  $\gamma$ -Sekretase-Multiprotein-Komplexes dar (ein in der Zellmembran lokalisiertes Transmembranprotein) und ist als solches beteiligt an der Prozessierung des Amyloid-Precursor-Proteins (APP) und der Entstehung von neurotoxischen  $\beta$ -Amyloidplaques. Des Weiteren hat es aber auch einige von der  $\gamma$ -Sekretase unabhängige Funktionen zu denen die Beeinflussung der zellulären Calcium-Homöostase durch Modulation der Aktivität des Inositol-1,4,5-triphosphat (IP3)- und des Ryanodin-Rezeptors gehört<sup>235</sup>.

Durch Mutationen des Presenilins, sowohl in PS-1 als auch in PS-2, wird nicht nur die Entstehung von  $\beta$ -Amyloidplaques gefördert, sondern auch die IP3-Rezeptor-Aktivität erhöht, wodurch es zu einer gesteigerten Freisetzung von Calcium aus dem ER kommt<sup>236</sup>. Ein gestörter Calcium-Haushalt der betroffenen Zelle ist die Folge.

Im Arbeitskreis von Prof. Dr. Herms wurde eine vollautomatische, FRET-basierte<sup>237, 238</sup>, Calcium abbildende<sup>239</sup> Untersuchungsmethode etabliert, mit der es möglich ist, Veränderungen im Calcium-Haushalt von einzelnen Zellen zu messen. So konnten in einem Hochdurchsatz-Screening mehr als 20.000 Verbindungen aus kommerziell erhältlichen Substanzbibliotheken auf eine etwaige positive Beeinflussung der aufgrund von Presenilin-Mutationen gestörten Calcium-Homöostase untersucht werden<sup>240</sup>.

*N*<sup>1</sup>-Benzyl-6-brom-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-amin (**13**, Abb. 93) zeigte hierbei die Fähigkeit, den pathologisch erhöhten Calcium-Spiegel in PS-mutierten Zellen wieder auf ein physiologisch normales Maß abzusenken.

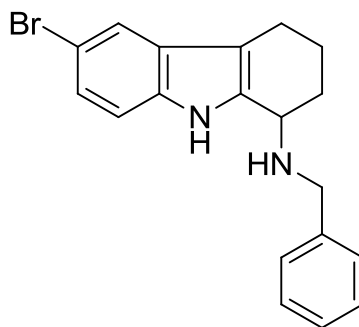


Abb. 93: *N*<sup>1</sup>-Benzyl-6-brom-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-amin (**13**)

Ausgehend von **13** sollte nun eine Strukturoptimierung vorgenommen werden, um zum einen eine Zielsubstanz mit bester Aktivität zu erhalten und zum anderen klare Struktur-Aktivitäts-Beziehungen ableiten zu können. Zudem sollten die synthetisierten Analoga nach Möglichkeit unpubliziert und damit patentfähig sein.

Bei vielen der im Abschnitt der Kinase-Inhibitoren beschriebenen Synthesen wurden unterschiedlich substituierte oder unsubstituierte 2,3,4,9-Tetrahydro-1*H*-carabzol-1-one als Intermediate verwendet (s. insb. Abschnitt **2.1.1.** und **2.2.**). Dieses Prinzip sollte weiterhin beibehalten werden, um den großen Vorteil, durch Auswahl diverser Aniline die Substituenten an Ring C frei variieren zu können, auch hier nutzen zu können.

Die in den oben genannten Substanzen bereits vorhandene Ketogruppe an Position 1 stellt zudem eine optimale funktionelle Gruppe dar, um durch reduktive Aminierung mit diversen Aminen unter Verwendung komplexer Hydride zu unterschiedlich substituierten 2,3,4,9-Tetrahydro-1*H*-carbazol-1-aminen zu gelangen.

Mit der Synthese einiger Variationen der Halogen-Substituenten an Ring C sollte begonnen werden, gefolgt von der Herstellung *N*-alkylierter Analoga der Leitstruktur **13**, bevor schließlich umfassendere Veränderungen der basischen Seitenkette vorgenommen würden.

Nach Analyse aller Testergebnisse der bis dahin synthetisierten Substanzen sollten letzte Verbindungen mit einer Kombination der jeweils aktivsten Strukturelemente dargestellt werden.

### 3.1. Reduktive Aminierung

Unter reduktiver Aminierung versteht man die Umsetzung einer Carbonylverbindung mit Ammoniak bzw. primären oder sekundären Aminen in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels. Als Produkt dieser Reaktion erhält man Amine unterschiedlichster Substitutionsgrade, abhängig vom eingesetzten Amin.

Prinzipiell gibt es mehrere Möglichkeiten eine reduktive Aminierung durchzuführen. Dabei unterscheidet man nicht nur die unterschiedlichen komplexen Hydride, die als Reduktionsmittel in Frage kommen, sondern unterteilt auch in eine *direkte* und eine *indirekte* reduktive Aminierung. Im Wesentlichen unterscheiden diese sich im Zeitpunkt der Zugabe des Reduktionsmittels.

Bei der *direkten reduktiven Aminierung* wird ein geeignetes komplexes Hydrid schon zu Beginn der Reaktion zugesetzt. Das Reduktionsmittel muss daher so gewählt werden, dass es nicht die Carbonylfunktion des Edukts reduziert, sondern allein das entstehende Iminiumion. Hierfür eignet sich neben Natriumtriacetoxoborhydrid<sup>241</sup> v. a. Natriumcyanoborhydrid, dessen Reaktivität besonders pH-abhängig, damit aber auch gut steuerbar ist. Wird die Reaktion in nahezu neutralem bis schwach saurem pH-Bereich durchgeführt, ist die Reaktivität noch ausreichend, um das gebildete Iminiumion zu reduzieren, nicht jedoch die Carbonylverbindung des Edukts<sup>242</sup>. Da bei niedrigeren pH-Werten von ca. 3-4 diese Selektivität nicht mehr gegeben ist<sup>243</sup>, muss sehr genau auf den pH-Wert des Reaktionsmediums geachtet werden. Des Weiteren ist es auch möglich über eine Modifizierung des Cyanoborhydrids mit Lewis-säuren wie Zink(II)-chlorid zusammen mit der Auswahl eines geeigneten Lösungsmittels (Diethylether, Methanol) die Selektivität je nach Bedarf gezielt zu steuern<sup>244</sup>.

Bei der *indirekten reduktiven Aminierung* wird der Aldehyd bzw. das Keton zunächst mit dem entsprechenden primären Amin umgesetzt. Erst nach Bildung des Imins, bzw. des Iminiumions (im sauren Medium) wird das Reduktionsmittel zugesetzt (Abb. 94)<sup>245</sup>. Natriumborhydrid wird hierfür bevorzugt verwendet. Aufgrund des stufenweise stattfindenden Reaktionsverlaufs ist die Wahrscheinlichkeit zur Bildung tertiärer Amine als Nebenprodukte sehr gering. Folglich ist diese Methode zur Darstellung sekundärer Amine besonders geeignet und sollte in der vorliegenden Arbeit bevorzugt Verwendung finden.

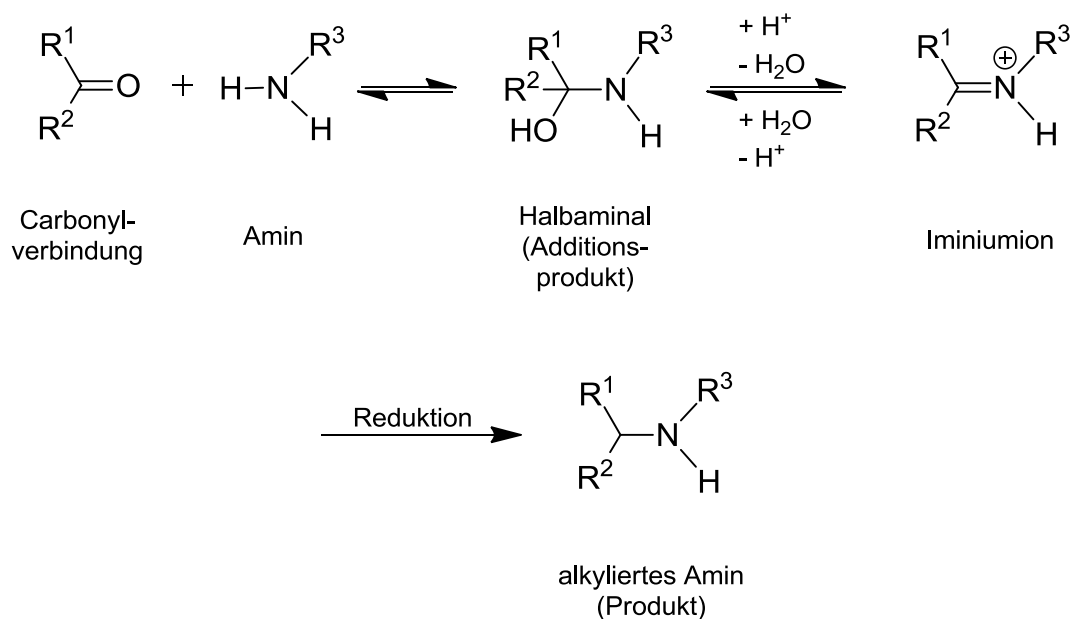


Abb. 94: Reaktionsmechanismus der reduktiven Aminierung<sup>245</sup>

Wie man dem gezeigten Mechanismus bereits entnehmen kann, verläuft die Reaktion umso schneller, je elektrophiler die Carbonylverbindung und je nucleophiler das Amin ist. Bei der Umsetzung von eher reaktionsträgen Edukten lässt sich sowohl die Umsetzungsrate als auch die Umsetzungsgeschwindigkeit durch Zusatz katalytischer Mengen Magnesiumperchlorat als Lewisäure deutlich erhöhen (Abb. 95)<sup>246</sup>.

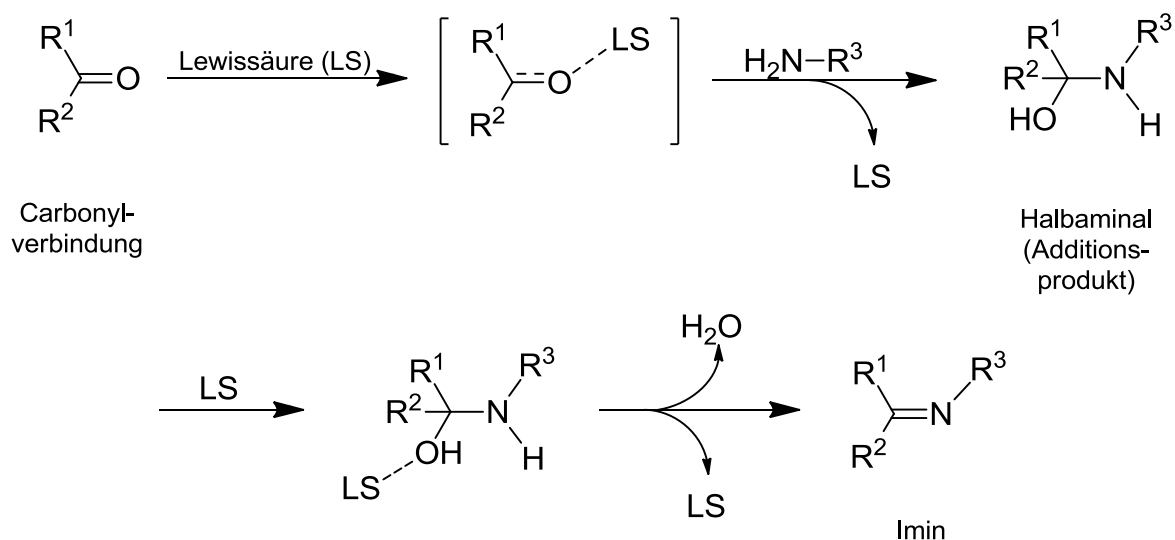
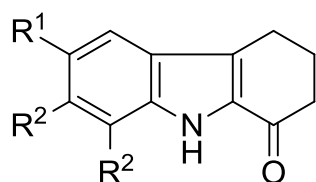


Abb. 95: Lewisäure-katalysierte Iminbildung<sup>246</sup>



### 3.2. Variation der Substituenten an Ring C

Mit **103**, **22** und **104** standen aus früheren Synthesen (s. **2.1.1.** und **2.2.**) bereits drei unterschiedlich substituierte Carbazolone zur Verfügung, die durch indirekte reduktive Aminierung mit Benzylamin unter Magnesiumperchlorat-Katalyse und Reduktion mit Natriumborhydrid zu ersten Analoga der Leitstruktur **13** umgesetzt wurden. Zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurde auch der erste Screening-Hit **13**<sup>107, 247</sup> aus 6-Brom-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-on (**52**) auf die gleiche Weise mittels indirekter reduktiver Aminierung hergestellt. Das genannte Intermediat **52** wurde zuvor durch die in Abschnitt **2.1.1.** beschriebene Synthese erhalten. Um die Löslichkeit in hydrophilen Medien zu erhöhen, wurden die Verbindungen anschließend mit Chlorwasserstoffgas in ihre entsprechenden Hydrochloride überführt (Abb. 96).



**103**  $R^1 = H, R^2 = H$

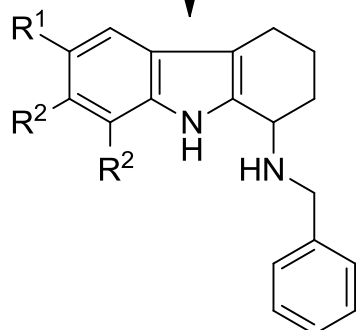
**22**  $R^1 = I, R^2 = H$

**104**  $R^1 = H, R^2 = Cl$

**52**  $R^1 = Br, R^2 = H$

1. Benzylamin,  
Mg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>  
2. NaBH<sub>4</sub>

(1,2-Dichlorethan,  
Methanol)



Chlorwasserstoff  
(Diethylether)

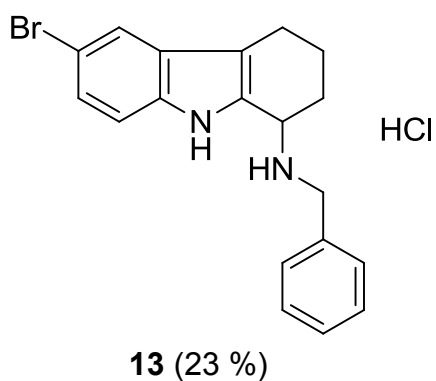
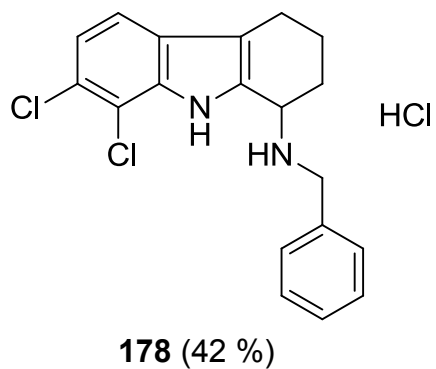
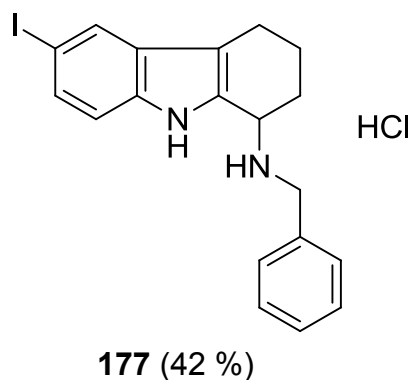
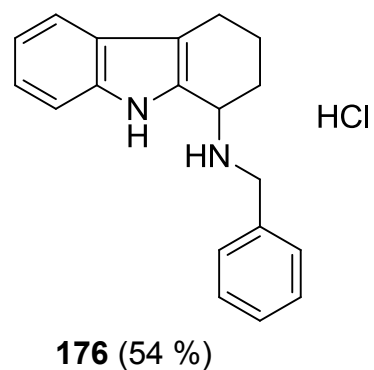


Abb. 96: Synthese von Analoga mit unterschiedlichen Halogen-Substituenten an Ring C

Die gezeigten Substanzen wurden zeitnah im Arbeitskreis von Prof. Dr. Herms durch Alexander Daschner und Kamran Honarnejad untersucht. Anhand der hierdurch erhaltenen Ergebnisse konnten erste, sehr eindeutige Struktur-Aktivitäts-Beziehungen abgeleitet werden: Nur die an Position 6 substituierten Verbindungen (**13**, **177**) zeigten die gewünschte Aktivität und waren in der Lage den gestörten Calcium-Haushalt PS-mutierter Zellen wieder auf ein physiologisches Level abzusenken (Abb. 97).

Es gilt zu beachten, dass es nicht der Zielsetzung entspricht, eine größtmögliche Erniedrigung des Calcium-Levels zu erreichen, sondern lediglich ein Niveau von ca. 80 bis 90 %, bezogen auf die DMSO-Blindprobe. Dies ist vollkommen ausreichend, da eine weitere Absenkung des Calcium-Spiegels nicht mehr dem physiologischen Haushalt einer gesunden Zelle entsprechen würde und ihrerseits zu Nebenwirkungen bis hin zum Zelltod führen könnte.

Bei den folgenden Synthesen sollte daher immer ein Substituent in Position 6 erhalten bleiben.

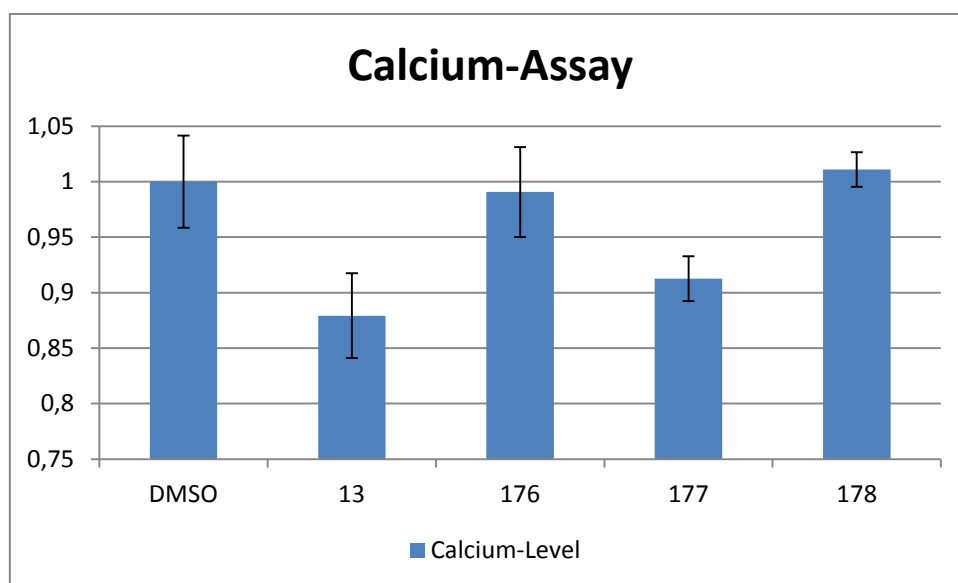


Abb. 97: Ergebnisse der Analoga mit diversen Substituenten an Ring C

### 3.3. N-Alkylierte Analoga

Im Folgenden sollten *N*-alkylierte Analoga der Leitstruktur **13** hergestellt werden, um abschätzen zu können ob beide NH-Funktionen (Pyrrol-NH, sekundäres Amin in der Seitenkette) für die Aktivität essenziell sind oder ob bei entsprechenden *N*-Alkyl-

Derivaten die Aktivität möglicherweise sogar gesteigert ist. Um dabei einen möglichen negativen Effekt aufgrund eines zu groß gewählten Restes auszuschließen, sollte zunächst an beiden Stickstoffen nur eine Methylgruppe als kleinstmögliche Alkyl-Einheit eingeführt werden. Des Weiteren sollte jeweils immer nur einer der beiden Stickstoffe alkyliert sein, um eine etwaige Aktivitätsänderung eindeutig dieser entsprechenden Variation bzw. Position zuordnen zu können.

Nur wenn die Testergebnisse auf einen positiven Effekt schließen ließen, sollten weitere, größere Alkylreste betrachtet werden.

Da aufgrund der CH-Acidität der Position C-2 des 6-Bromtetrahydrocarbazol-1-ons (**52**) die Möglichkeit besteht, dass neben dem Pyrrol-Stickstoff auch an C-2 eine Alkylierung stattfindet, wurde zunächst versuchsweise eine Modellreaktion mit **103** durchgeführt.

Nach dem Lösen von Tetrahydrocarbazol-1-on (**103**) in wasserfreiem THF wurde mit einem Überschuss Natriumhydrid versetzt und anschließend ebenfalls ein Überschuss Methyljodid als Alkylierungsreagenz zugesetzt.

Obwohl die Reaktion nur bei Raumtemperatur über 4 Stunden durchgeführt wurde, konnte ausschließlich 2,2,9-Trimethyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-on (**179**) als erschöpfend methyliertes Produkt in nahezu quantitativer Ausbeute von 97 % isoliert werden (Abb. 98).

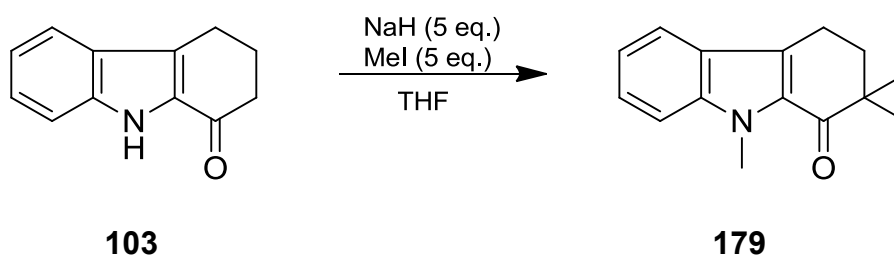


Abb. 98: Methylierung von **103** als Modellreaktion

In einem weiteren Versuch sollte nun wasserfreies Aceton als Lösungsmittel dienen<sup>248</sup>, anstelle des zuvor verwendeten THF. Dieses sollte aufgrund seiner eigenen CH-Acidität in der Lage sein, sowohl überschüssige Base als auch Methyljodid abzufangen und entsprechend mehrfach methylierte Aceton-Derivate zu bilden, bevor es erneut zu einer Deprotonierung und Alkylierung der 2-Position des Tetrahydrocarbazol-1-ons kommen kann. Zudem wurde die Reaktionslösung während der Zugabe des Natriumhydrids auf 0 °C abgekühlt, während die

anschließende Alkylierung wiederum in nur wenigen Stunden bei Raumtemperatur stattfand.

Aus **52** konnte auf diese Weise in einer guten Ausbeute von 63 % das gewünschte *N*-methylierte Produkt **53** erhalten werden (Abb. 99).

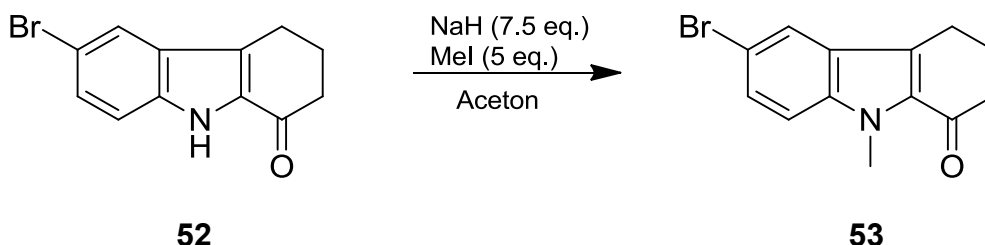


Abb. 99: Synthese von 6-Brom-9-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-on (**53**)

Die aufgrund der genannten Nebenreaktion des Lösungsmittels entstandenen mehrfachmethylierten Aceton-Derivate erschwerten die Aufreinigung nicht. Sie sind leicht flüchtig und nach kurzer Zeit im Hochvakuum GC/MS-analytisch im Rohprodukt kaum mehr nachzuweisen, so dass problemlos mittels FSC und anschließender Umkristallisation aus Ethylacetat fertig aufgereinigt werden konnte.

Die reduktive Aminierung zum geplanten Endprodukt ( $\pm$ )-*N*<sup>1</sup>-Benzyl-6-brom-9-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-amin (**54**) erfolgte analog der in Abschnitt 3.2. beschriebenen Synthese (Abb. 100).

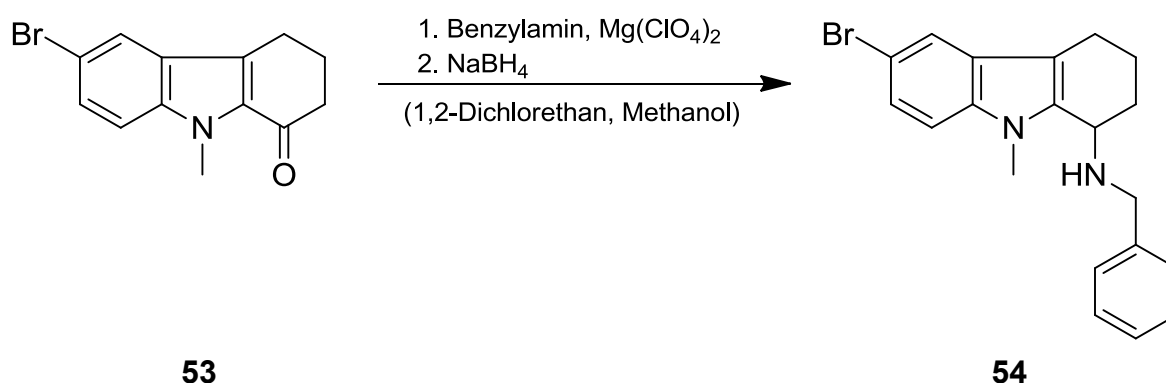


Abb. 100: Synthese von ( $\pm$ )-*N*<sup>1</sup>-Benzyl-6-brom-9-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-amin (**54**)

Auf eine Herstellung von Hydrochloriden wurde von nun an verzichtet, da sich zeigte, dass die freien Amine auch in hydrophilen Lösungsmitteln (insbesondere DMSO) noch eine ausreichend gute Löslichkeit besitzen.

Für die Umsetzung der sekundären aliphatischen Aminogruppe an Position 1 von **13** zum *N*<sup>1</sup>-Methyl-Derivat **15** wäre es nun möglich erneut auf eine reduktive Aminierungs-Reaktion zurückzugreifen (mit Formaldehyd und einem geeigneten Reduktionsmittel wie Natriumcyanoborhydrid) oder auch hier eine direkte *N*-Methylierung mit Iodmethan durchzuführen, diesmal allerdings in Gegenwart einer Hilfsbase.

Ähnlich der Darstellung von **53** wurde die direkte *N*-Methylierung mit Iodmethan bevorzugt und fand in Anlehnung an Boggs<sup>107</sup> in Gegenwart von Diisopropylethylamin (Hünig-Base) statt (Abb. 101). Mit einer Ausbeute von 42 % konnte **15** auf diese Weise hergestellt werden, während eine Alkylierung am Pyrrol-Stickstoff nicht beobachtet wurde.

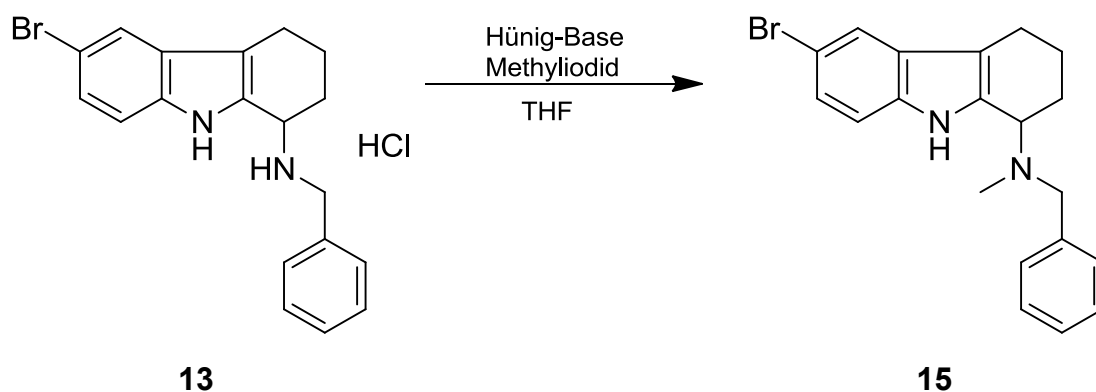


Abb. 101: Synthese von (±)-*N*<sup>1</sup>-Benzyl-6-brom-*N*<sup>1</sup>-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-amin (**15**)

Auch hier ließen die Testergebnisse interessante Rückschlüsse zur Optimierung des Substitutionsmusters zu: Eine Methylierung am Pyrrol-Stickstoff der Carbazol-Grundstruktur sorgt für einen völligen Aktivitätsverlust. Auf weitere Alkylierungs-Reaktionen an dieser Position mit größeren Substituenten wurde daher bewusst verzichtet (Abb. 102).

Nach der Umsetzung des sekundären aliphatischen Amins in Position 1 hingegen konnte in späteren Testungen zwar noch eine schwache Aktivität bezüglich der Erniedrigung des  $\beta$ -Amyloid-Levels (s. **3.4.**) beobachtet werden, im Calcium-Assay konnte jedoch keine signifikante Aktivität nachgewiesen werden (Abb. 102), so dass auch hier weitere Umsetzungen zu diversen tertiären Aminen nicht sinnvoll erschienen.

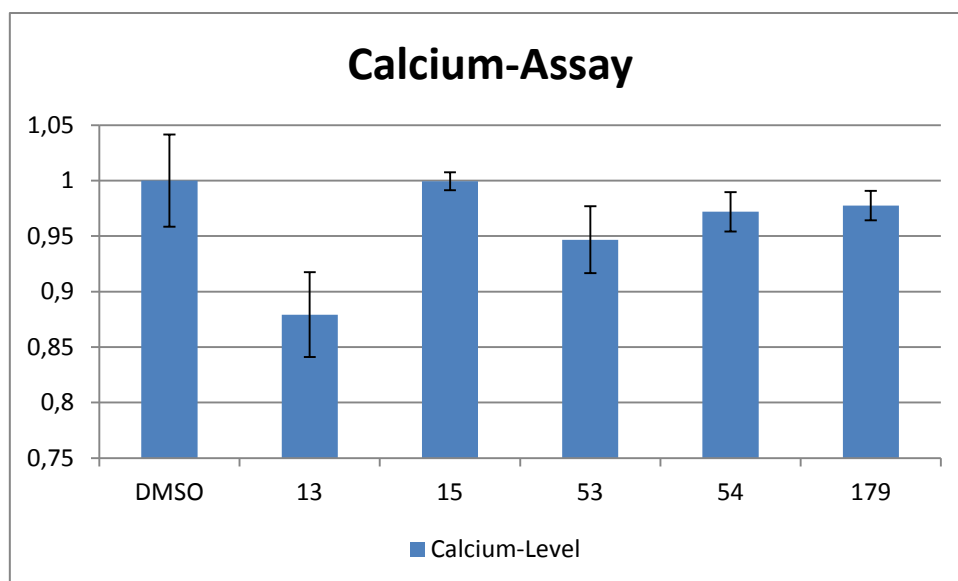


Abb. 102: Ergebnisse der *N*-alkylierten-Analoga im Calcium-Assay

Zusammengefasst scheint eine Alkylierung der beiden Stickstoffe offensichtlich keinerlei Vorteil bezüglich der Aktivität der Verbindung zu ergeben, weshalb im weiteren Verlauf der Arbeit auf entsprechende Strukturmodifikationen verzichtet wurde und die sekundären Amine entsprechend der Leitstruktur **13** unverändert blieben.

### 3.4. Variation der basischen Seitenkette

Nachdem durch die oben beschriebenen Modifikationen an Ring C und B schon eindeutige Struktur-Aktivitäts-Beziehungen abgeleitet werden konnten, sollten nun auch Variationen an der basischen Seitenkette vorgenommen und die Auswirkung auf deren Aktivität untersucht werden.

Zunächst wurde zu diesem Zweck der aromatische Benzyl-Rest der Leitstruktur **13** gegen einen gesättigten und um eine CH<sub>2</sub>-Einheit verkürzten Cyclohexyl-Rest ausgetauscht. So kann zum einen untersucht werden, ob die Aromatizität des Sechsrings der Seitenkette für die Aktivität essenziell ist. Zum anderen bewirkt der Wegfall der Methylenbrücke eine Rigidisierung der Struktur, was ebenfalls zu einer interessanten Veränderung der Aktivität führen könnte.

Die Synthese wurde analog der bereits beschriebenen indirekten reduktiven Aminierung mit Cyclohexylamin unter Magnesiumperchlorat-Katalyse mit Natriumborhydrid als Reduktionsmittel in 1,2-Dichlorethan und Methanol durchgeführt

(Abb. 103). Auf diese Weise wurde das gewünschte Produkt **16** mit 58 %iger Ausbeute erhalten.

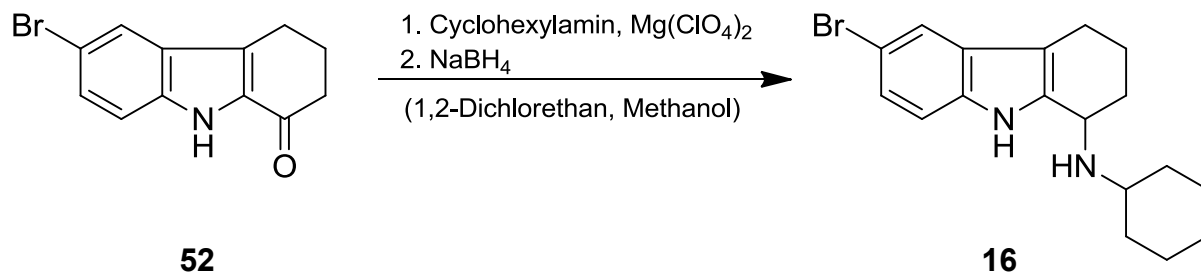


Abb. 103: Synthese von (±)-6-Brom-*N*<sup>1</sup>-cyclohexyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-amin (**16**)

Da einige Verbindungen aus den im Arbeitskreis von Prof. Herms getesteten kommerziellen Substanzbibliotheken in zwei weiteren relevanten Assays interessante Aktivitäten aufwiesen, sollte als nächste Variation deren *N*-Benzylpiperidinamino-Partialstruktur an Position 1 eingebaut werden (**55**, Abb. 104).

Da die bis dato durchgeführten indirekten reduktiven Aminierungen unter Magnesiumperchlorat-Katalyse mit Natriumborhydrid als Reduktionsmittel sehr erfolgreich verlaufen waren, wurde diese Synthesemöglichkeit auch im Folgenden als Standard-Methode verwendet. Auf diese Weise konnte durch Verwendung von 4-Amino-1-benzyl-piperidin das gewünschte (±)-*N*<sup>1</sup>-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-6-brom-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-amin (**55**) mit 25 %iger Ausbeute dargestellt werden (Abb. 104).

Als weitere Modifikation folgte die Einführung eines *N*-Benzylpiperidinetanamin-Restes, welcher aufgrund seiner gegenüber **55** um zwei CH<sub>2</sub>-Einheiten verlängerten Ethanamin-Partialstruktur eine freiere Beweglichkeit des sterisch recht anspruchsvollen Benzylpiperidin-Restes gewährleisten sollte (**56**, Abb. 104).

Auch hier wurde an der oben beschriebenen indirekten reduktiven Aminierung als Standard-Methode festgehalten. Durch die Verwendung von kommerziell erhältlichem 2-(1-Benzyl-4-piperidiny)ethanamin konnte das Produkt **56** in 45 %iger Ausbeute erhalten werden (Abb. 104).



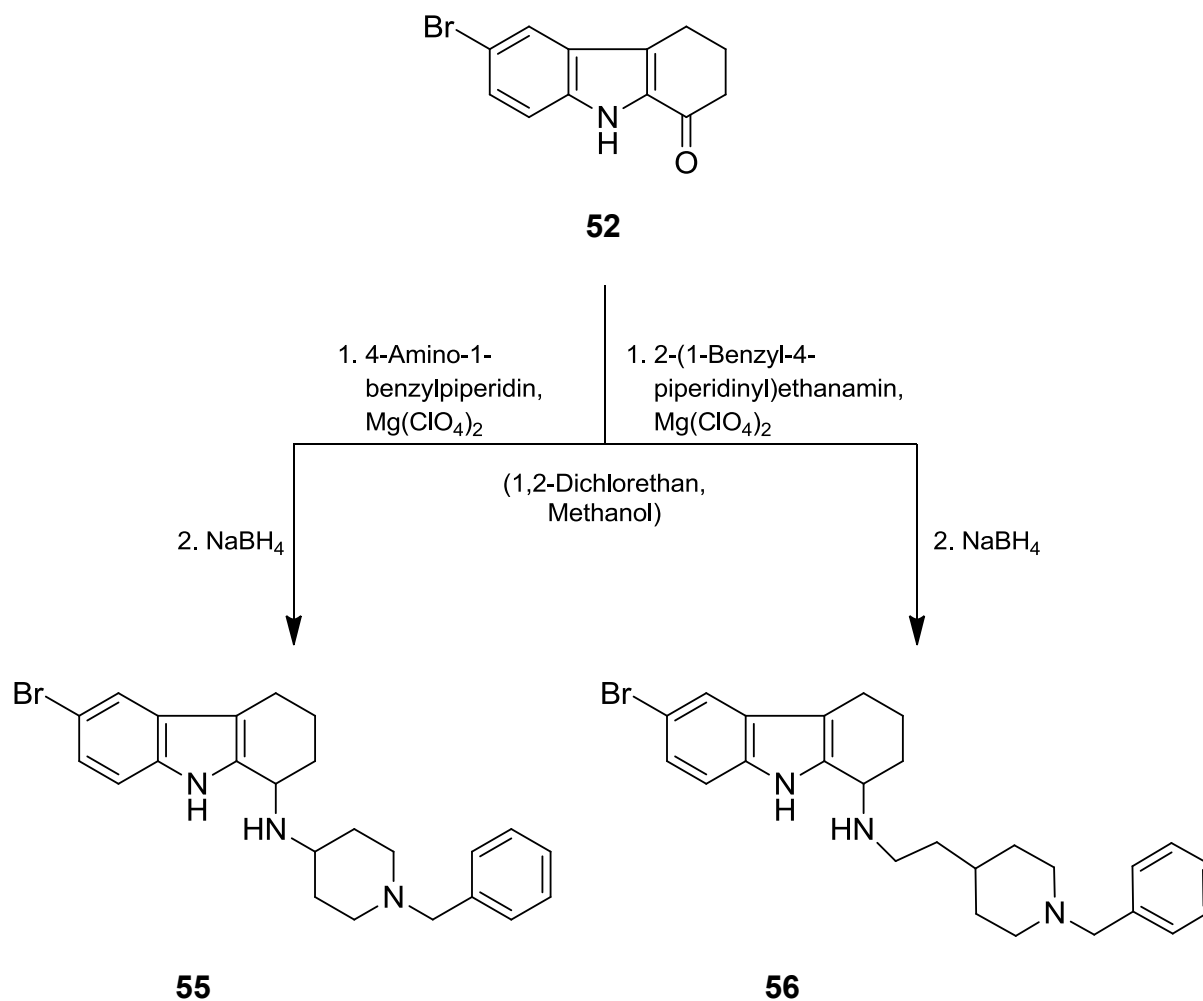


Abb. 104: Einführung neuer basischer Seitenketten mit Benzylpiperidin-Partialstruktur

Auch der Abstand zwischen Phenyl- und Piperidin-Ring sollte versuchsweise von einer  $\text{CH}_2$ -Gruppe auf zwei  $\text{CH}_2$ -Gruppen verlängert werden. Da das benötigte *N*-(Phenethyl)piperidin-4-amin nicht kommerziell erhältlich war, dafür aber das entsprechende *N*-(Phenethyl)-4-piperidon zur Verfügung stand, musste ein kleiner Umweg über eine zusätzliche Synthesestufe in Kauf genommen werden.

Im ersten Schritt wurde **52** mit Ammoniumacetat und Natriumcyanoborhydrid einer direkten reduktiven Aminierung unterzogen<sup>249</sup>. Durch anschließende Fällung des Produktes **156** mit konzentrierter Salzsäure<sup>107</sup> in Form des entsprechenden Hydrochlorids konnte das benötigte Intermediat **57** in 46 %iger Ausbeute erhalten werden (Abb. 105).

Das 6-Brom-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-amin-Hydrochlorid (**57**) konnte anschließend in einer indirekten reduktiven Aminierung mit *N*-Phenethyl-4-piperidon

zum gewünschten Produkt 6-Brom-*N'*-(1-phenethylpiperidin-4-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-amin (**58**) umgesetzt werden (Abb. 105).

Die beschriebene Synthese wurde analog mit 6-Iod-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-on (**22**) durchgeführt und führte über das Hydrochlorid **158** zur entsprechenden 6-Iod-Verbindung **180** (Abb. 105).

Beide Produkte konnten auf diese Weise dargestellt werden, allerdings nur in mäßigen Ausbeuten von 15 % für **58** und 16 % bei **180** im letzten Syntheseschritt.

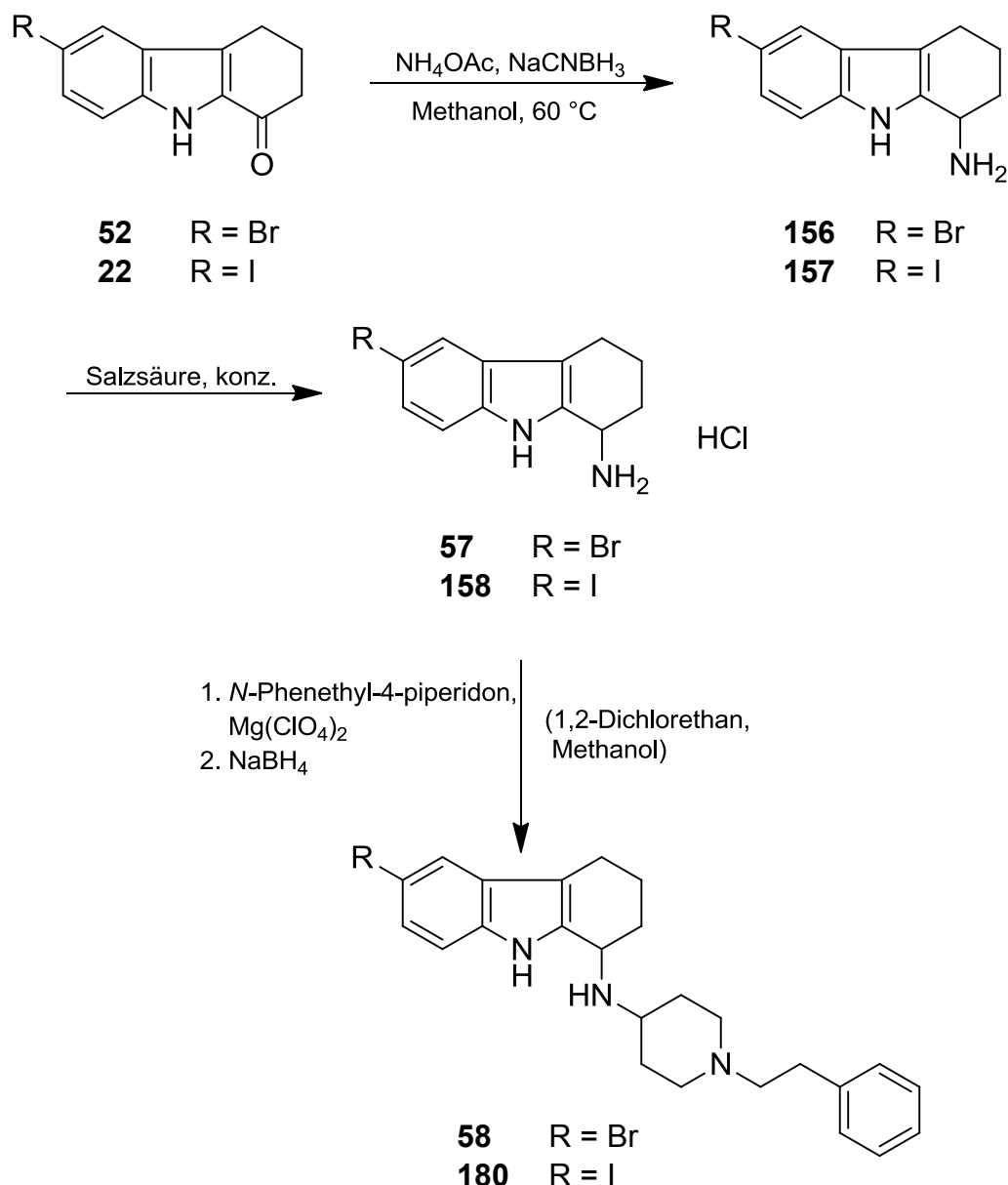


Abb. 105: Synthese von (±)-6-Brom-*N'*-(1-phenethylpiperidin-4-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-amin (**58**) und (±)-6-Iod-*N'*-(1-phenethylpiperidin-4-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-amin (**180**)

Im Folgenden wurden sämtliche bis dahin hergestellten Substanzen auf ihre biologische Aktivität hin untersucht. Neben dem oben genannten *Calcium-Assay* kamen dabei auch zwei weitere Untersuchungsmethoden zum Einsatz.

Zum einen wurde nun das *mitochondriale Membranpotential* nach Applikation der zu testenden Substanzen in einem sogenannten TMRM (Tetramethylrhodamin-methylester)-Assay untersucht. Das Membranpotential stellt ein Maß für die Funktionsfähigkeit und Aktivität der Mitochondrien dar. Hierbei wird die Intensität eines Fluoreszenz-Signals vermessen und u. a. mit der Referenzsubstanz Dimebon<sup>250</sup> (Dimebolin, Latrepirdin) sowie mit DMSO als Negativkontrolle in Relation gesetzt<sup>251</sup>. Dimebon bewirkt nachgewiesenermaßen eine deutliche Steigerung des mitochondrialen Membranpotentials und wird daher häufig als Positiv-Kontrolle bzw. Referenz-Substanz eingesetzt.

Je größer die Fähigkeit einer Verbindung ist, das Membranpotential der Mitochondrien zu erhöhen, respektive deren Funktion zu verstärken, desto positiver sollte die entsprechende Substanz kognitive Störungen wie die Alzheimer-Erkrankung beeinflussen können<sup>252</sup>. Dieser Zusammenhang ist nicht nur augenscheinlich, da die Alzheimer-Erkrankung u. a. eine Schädigung der Mitochondrien bewirkt, sondern wurde am Beispiel des Dimebons bereits konkret nachgewiesen<sup>253, 254, 255</sup>.

Zudem lassen sich auch mit diesem Assay die neu synthetisierten Analoga gut miteinander vergleichen um zusätzlich zu den Ergebnissen des Calcium-Assays auch hier Struktur-Aktivitäts-Beziehungen ableiten zu können.

Mit einem weiteren Testsystem wurde ebenfalls im Arbeitskreis von Prof. Herms untersucht, ob die Substanzen auch in der Lage sind, pathologisch erhöhte  $\beta$ -*Amyloid-Level* zu senken<sup>251</sup>. Dies wäre ein weiteres deutliches Anzeichen dafür, dass die entsprechende Substanz die Fähigkeit besitzt, sowohl die Entstehung als auch den Verlauf der Alzheimer-Erkrankung positiv zu beeinflussen.

Im Calcium-Assay zeigten die Verbindungen mit *N*-Benzylpiperidinamin- (**55**) und *N*-(Phenethyl)piperidinamin-Partialstruktur (**58**, **180**) signifikante Aktivitäten in der Größenordnung der Leitstruktur **13** (Abb. 106).

Das *N*-Cyclohexyl-Derivat **16** hingegen bewirkte zwar auch noch eine Absenkung des pathologisch erhöhten Calcium-Spiegels, jedoch in deutlich geringerem Maße.

Der Cyclohexylamino-Substituent in Position 1 brachte folglich keinen Vorteil gegenüber der Leitsubstanz **13**.

Das ebenfalls getestete einfache 6-Bromcarbazol-1-amin-Hydrochlorid (**57**) zeigte keinerlei Aktivität (Abb. 106).

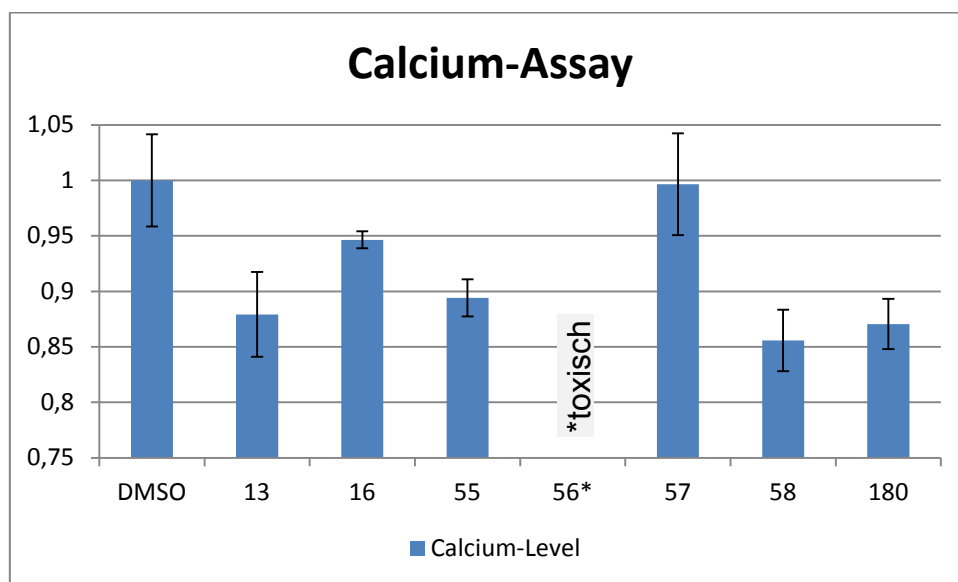


Abb. 106: Analoga mit diversen basischen Seitenketten im Calcium-Assay

Die Verbindung **56** mit einer *N*-Benzylpiperidinethanamin-Seitenkette erwies sich in den Testungen interessanterweise als toxisch, so dass sich letztlich der *N*-Benzylpiperidinamino-, der *N*-(Phenethyl)piperidinamino- und der ursprüngliche *N*-Benzylamino-Rest der Leitstruktur **13** als attraktive basische Seitenketten erwiesen.

Abhängig von den Ergebnissen der weiteren Untersuchungen bezüglich Steigerung der Aktivität der Mitochondrien und Senkung des  $\beta$ -Amyloid-Levels sollte dann eine Entscheidung zugunsten einer der drei basischen Seitenketten getroffen werden.

Im TMRM-Assay erzielten **55**, **58** und **180** die besten Ergebnisse. Während die *N*-(Phenethyl)piperidinamin-Derivate (**58**, **180**) eine Aktivität im Bereich der Referenzsubstanz Dimebon erreichten, konnte  $(\pm)$ -*N*<sup>1</sup>-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-6-brom-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-amin (**55**) das Membranpotential der Mitochondrien sogar noch deutlich stärker erhöhen (Abb. 107).

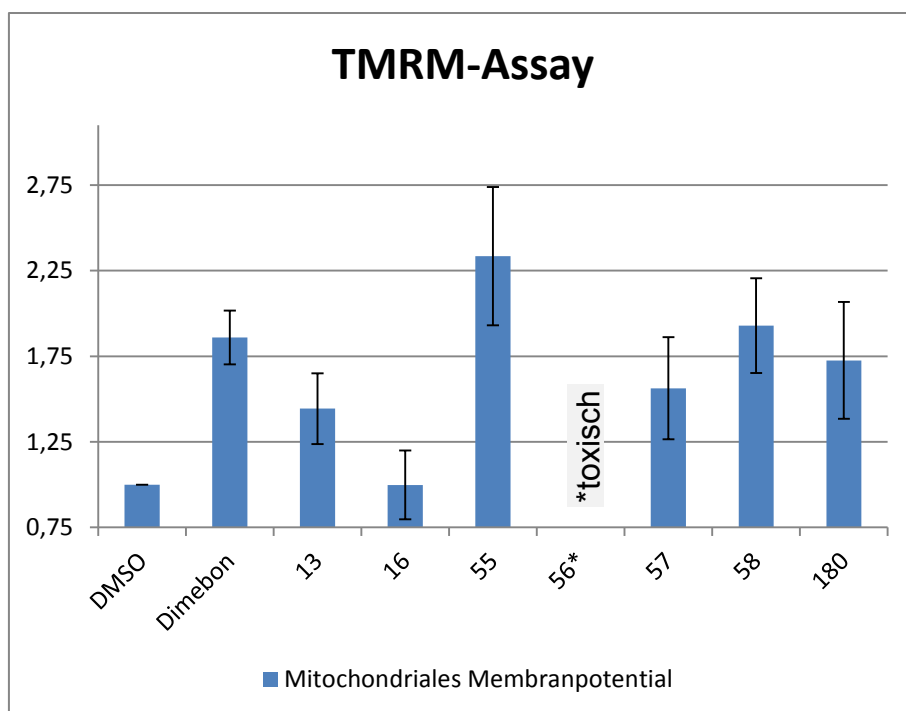


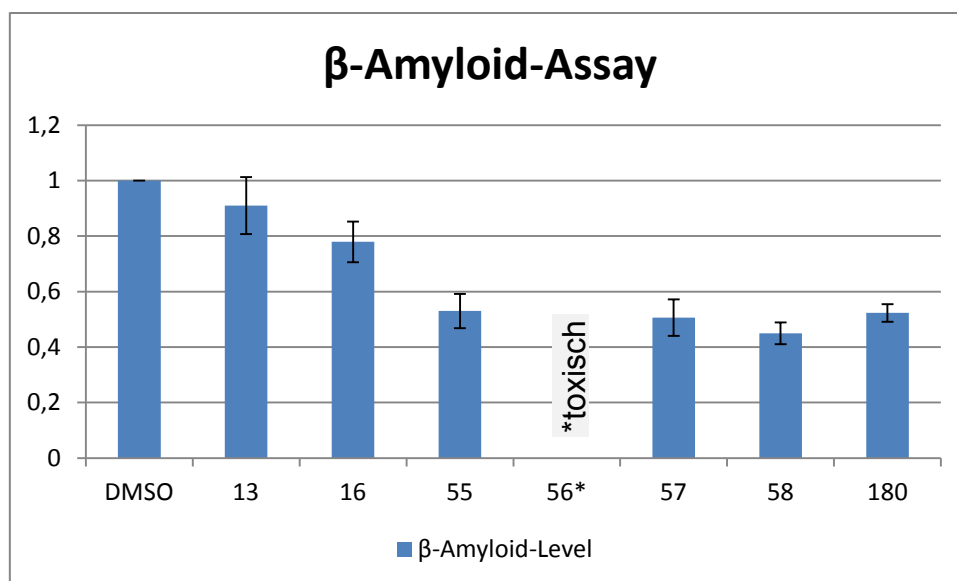
Abb. 107: Messung des mitochondrialen Membranpotentials

Da **13** mit seinem *N*-Benzyl-Rest hingegen hier nur sehr moderate Aktivität zeigte, würde die *N*-Benzylpiperidinamino-Seitenkette (**55**) als aktivste Partialstruktur für den weiteren Syntheseverlauf Verwendung finden, sofern auch im folgenden  $\beta$ -Amyloid-Assay entsprechend gute Ergebnisse beobachtet werden könnten.

Eine nahezu identische Aktivität bezüglich der Senkung des  $\beta$ -Amyloid-Levels war für **55**, **58**, **180** und interessanterweise auch für das Intermediat **57** zu erkennen. Sie alle waren in der Lage, die Konzentration des Proteins im Vergleich zu DMSO als Negativ-Kontrolle um die Hälfte zu reduzieren und stellten damit zugleich die aktivsten bislang getesteten Substanzen dar (Abb. 108).

Auch für das *N*-Cyclohexyl-Derivat **16** wurde eine signifikante Aktivität nachgewiesen. Diese war jedoch deutlich geringer als bei den oben genannten Verbindungen (Abb. 108).

Aufgrund der bereits angesprochenen Toxizität von **56** konnten für diese Substanz leider keine Ergebnisse erhalten werden.

Abb. 108: Messung des  $\beta$ -Amyloid-Protein-Levels

Bei Betrachtung der Aktivitäten im  $\beta$ -Amyloid-Assay sollte besondere Beachtung finden, dass es unter der Gabe von Dimebon sowohl *in vivo* als auch *in vitro* zu einer nachgewiesenen Erhöhung des  $\beta$ -Amyloid-Levels kommt<sup>256</sup>. Entgegen der großen Hoffnungen, die in diesen Arzneistoff als mögliche neue Therapieoption bei Morbus Alzheimer gelegt wurden, konnte Dimebon dieses Hauptmerkmal der Erkrankung also nicht positiv beeinflussen, sondern zeigte sogar einen gegenteiligen Effekt.

Im Gegensatz dazu scheinen einige der hier neu synthetisierten Verbindungen, insbesondere **55**, nicht nur im TMRM-Assay stärker zu wirken als Dimebon, sondern auch tatsächlich in der Lage zu sein, alle drei relevanten pathologischen Veränderungen positiv zu beeinflussen<sup>251</sup>, also insbesondere auch für eine deutliche Senkung des  $\beta$ -Amyloid-Levels zu sorgen.

Zusammenfassend waren die Verbindungen mit *N*-Benzylpiperidinamin- (**55**) und *N*-(Phenethyl)piperidinamin-Partialstrukturen (**58**, **180**) in allen drei Untersuchungen am deutlich aktivsten, verglichen sowohl mit allen von uns bislang neu synthetisierten Verbindungen als auch den gekauften Referenz- bzw. Leitsubstanzen. Aufgrund der besseren Ergebnisse im TMRM-Assay wurde der *N*-Benzylpiperidinamino-Rest von **55** als optimale basische Seitenkette identifiziert und sollte bei weiteren Optimierungen beibehalten werden.

### 3.5. Veränderung der Ringgröße des Ringes A

Während in den vorherigen Abschnitten fast alle Substituenten bereits optimiert wurden, sollte nun auch die Grundstruktur genauer betrachtet werden. Durch eine Veränderung der Ringgröße des nicht aromatischen Ringes A sollte untersucht werden, ob mit der Tetrahydrocarbazol-Grundstruktur bereits das beste Aktivitätsprofil erreicht wurde oder möglicherweise durch einen Fünf- bzw. Siebenring eine Steigerung der Aktivität erreicht werden kann.

Zunächst mussten neue Keton-Intermediate mit den benötigten Ringgrößen für Ring C hergestellt werden. Die Darstellung von Indolo[2,3-*b*]cycloheptan-1-onen, also den entsprechenden Siebenring-Analoga, kann ähnlich der in **2.1.1.** erläuterten Methode durch Einsatz eines geeigneten Cycloheptanon-Derivates<sup>257, 258</sup> erfolgen. Rawson *et al.*<sup>259</sup> zeigte zudem, dass die Synthese auch zur Darstellung von Fünfring-Analoga anwendbar ist. Im Gegensatz zur Literatur wurden von uns für die Herstellung allerdings keine  $\beta$ -Ketoaldehyde sondern die kommerziell erhältlichen  $\beta$ -Ketoester verwendet, wie bereits zuvor zur Darstellung diverser Tetrahydrocarbazol-1-one (s. **2.1.1.** und **2.2.**).

Das Substitutionsmuster des Grundkörpers von **13** sollte beibehalten werden, mit Ausnahme der Position 1. Hier stellt die Benzylpiperidinamino-Partialstruktur, entsprechend den in Abschnitt **3.4.** vorgestellten Testergebnissen, die aktivste basische Seitenkette dar und sollte daher bei den geplanten Verbindungen bereits als optimierter Substituent eingeführt werden.

Die Herstellung des Fünfring-Intermediats 7-Brom-1,2-dihydrocyclopenta[*b*]indol-3(4*H*)-on (**59**) erfolgte durch Umsetzung von diazotiertem 4-Bromanilin mit zuvor verseiftem Cyclopentanon-2-carbonsäureethylester in einer Japp-Klingemann-Reaktion. Nach der anschließenden Cyclisierung nach Fischer-Borsche konnte die benötigte Verbindung **59** in 14 %iger Ausbeute erhalten werden (Abb. 109).

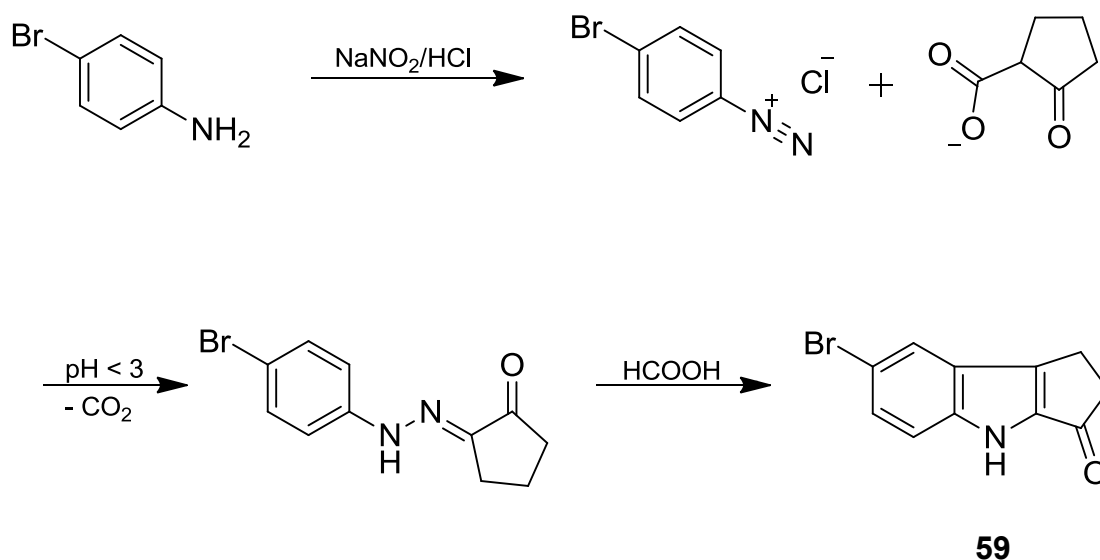


Abb. 109: Synthese des Fünfring-Intermediats **59**

Auch das benötigte Siebenring-Intermediat 2-Brom-7,8,9,10-tetrahydrocyclohepta[b]indol-6(5*H*)-on (**61**) wurde gemäß der unter Abschnitt **2.1.1.** ausführlich beschriebenen Synthese dargestellt (Abb. 110). Als Edukt wurde neben 4-Bromanilin der Methylester der Cycloheptanon-2-carbonsäure verwendet. Auf diese Weise konnte **61** mit einer Ausbeute von 84 % hergestellt werden.

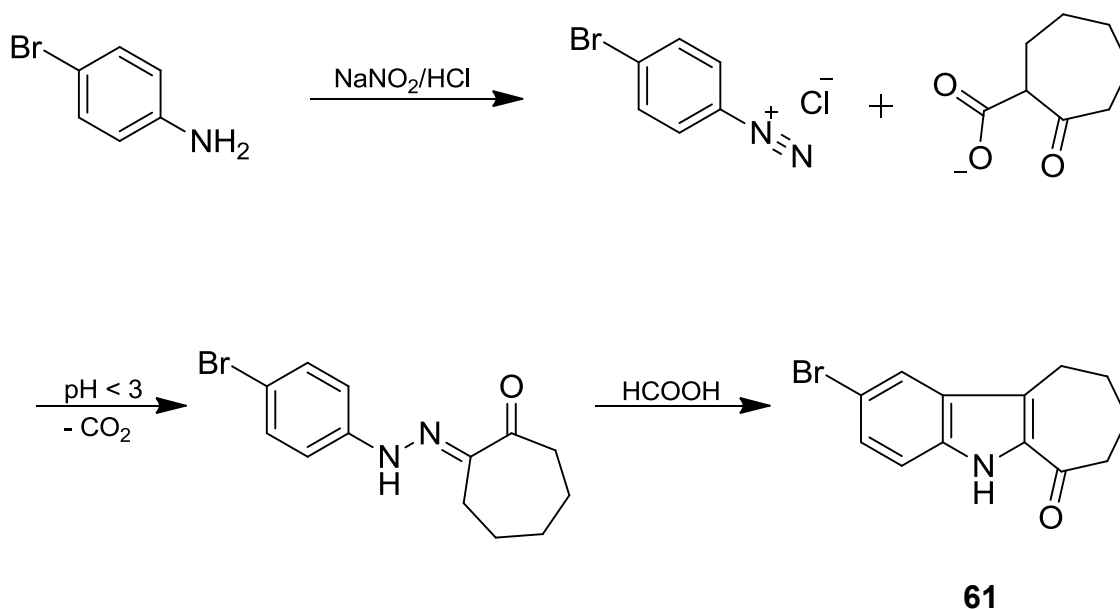


Abb. 110: Synthese des Siebenring-Intermediats **61**

Die Einführung der basischen Seitenkette sollte unter den gleichen reduktiven Bedingungen stattfinden, wie sie bereits unter Abschnitt **3.4.** für die Sechsring-Analoga vorgestellt wurden. Leider gelang die indirekte reduktive Aminierung mit 4-



Amino-1-benzylpiperidin in Gegenwart von Magnesiumperchlorat als Lewissäure und nachfolgender Zugabe von Natriumborhydrid bei dem Siebenring-Analogen jedoch nicht. Als Produkt konnte nur das Reduktionsprodukt des Ketons, der Alkohol **181** isoliert werden (Abb. 111).

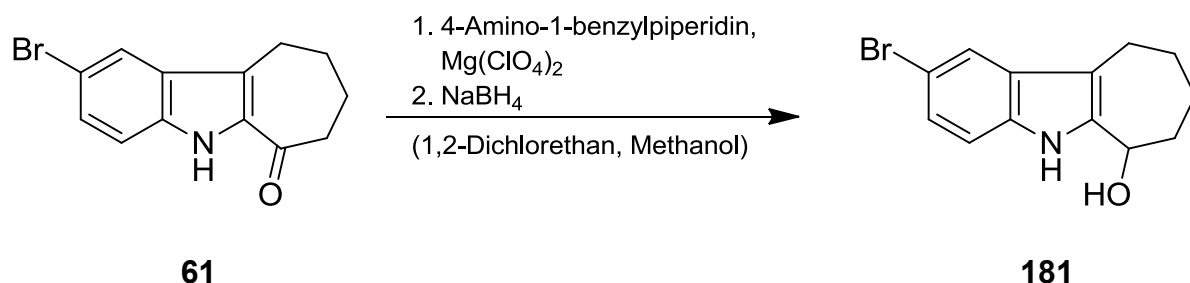


Abb. 111: Die Reduktion ohne vorherige Iminbildung ergab den Alkohol (±)-2-Brom-7,8,9,10-tetrahydrocyclohepta[b]indol-6(5*H*)-on (**181**)

Alternativ wurde versucht, über eine direkte reduktive Aminierung mit Natriumtriacetoxoborhydrid in Gegenwart von Essigsäure zum gewünschten Produkt **182** zu gelangen. Die Reaktion fand auch in diesem Fall bei Raumtemperatur statt, die Reaktionszeit wurde hingegen auf 72 Stunden verlängert (Abb. 112).

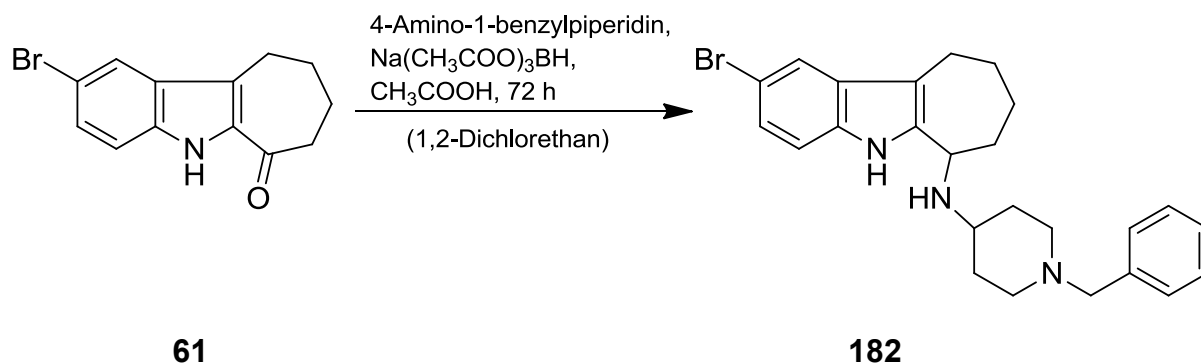


Abb. 112: Synthese des Siebenring-Analogons

Auf diese Weise konnte (±)-*N*<sup>1</sup>-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-2-brom-5,6,7,8,9,10-hexahydro-cyclohepta[b]indol-6-amin (**182**) in einer Ausbeute von 39 % erhalten werden.

Im Falle des Fünfring-Analogons wurde ebenfalls versucht, das gewünschte Produkt durch reduktive Aminierung mit Natriumtriacetoxoborhydrid in Gegenwart von Essigsäure zu generieren, was jedoch nicht gelang. Auch der wiederholte Versuch der Umsetzung in 1,2-Dichlorethan sowie die Umstellung des Lösungsmittels auf

THF brachten nicht den gewünschten Erfolg. Selbst die indirekte reduktive Aminierung mit Magnesiumperchlorat und Natriumborhydrid, die zuvor häufig erfolgreich angewendet worden war, verlief erfolglos (Abb. 113). Offensichtlich ist der nucleophile Angriff des relativ voluminösen 4-Amino-1-benzylpiperidins an der Cyclopentenon-Struktur von **59** aus sterischen Gründen nur schwer möglich.

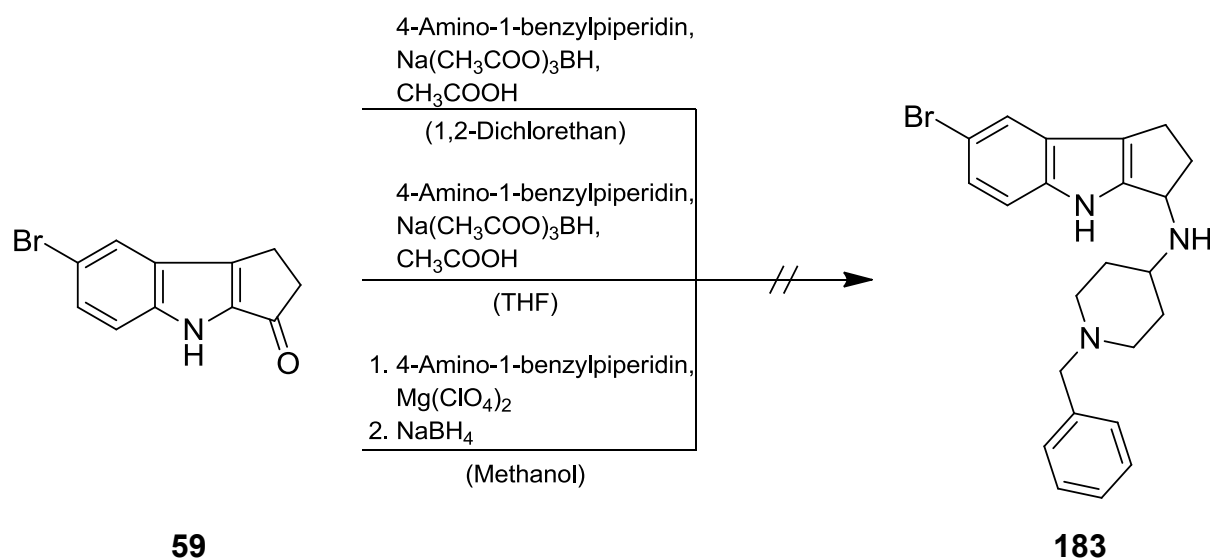


Abb. 113: Versuche zur Synthese des Fünfring-Analogons

Als letzter Versuch sollte nun ein Umweg zum Ziel führen: In einem ersten Schritt sollte das Keton durch direkte reduktive Aminierung mit Ammoniumacetat und Natriumcyanborhydrid zum entsprechenden 1-Amino-Derivat **184** umgesetzt werden, ähnlich der Synthese von **57** (s. Abschnitt 3.4.). Im zweiten Schritt könnte dann entweder eine *N*-Alkylierung des primären Amins durchgeführt werden um zum geplanten Produkt **183** zu gelangen oder wiederum eine reduktive Aminierung, diesmal mit 1-Benzyl-4-piperidon (Abb. 114). Da das genannte Keton als Edukt kommerziell erhältlich ist, fiel die Entscheidung zugunsten einer erneuten reduktiven Aminierung aus.

Leider war auch die Umsetzung von **184** mit 1-Benzyl-4-piperidon zum gewünschten Produkt **183** erfolglos, so dass schließlich kein weiterer Versuch zur Darstellung des Fünfring-Analogons unternommen wurde.

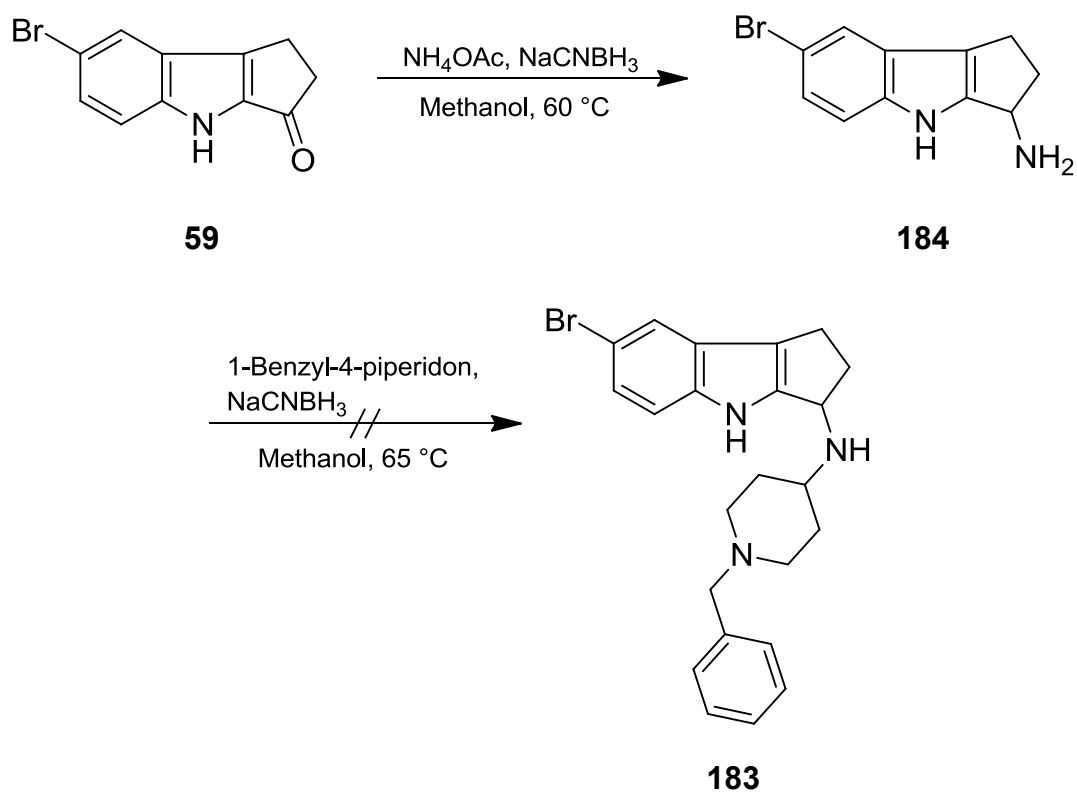


Abb. 114: Weiterer Versuch zur Synthese des Fünfring-Analogons

Das zuvor synthetisierte Siebenring-Analogon **182** zeigte im TMRM-Assay signifikante Aktivität und war zudem in der Lage, das  $\beta$ -Amyloid-Level deutlich zu senken (Abb. 115). Im Calcium-Assay hingegen konnte keine ausreichende Aktivität beobachtet werden. Insgesamt sind die Ergebnisse damit zwar noch gut, liegen jedoch klar hinter denen des identisch substituierten Sechsring-Analogons **55** zurück (Abb. 115).

Von einer weiteren Variation der Ringgröße des Ringes A wurde daher abgesehen.

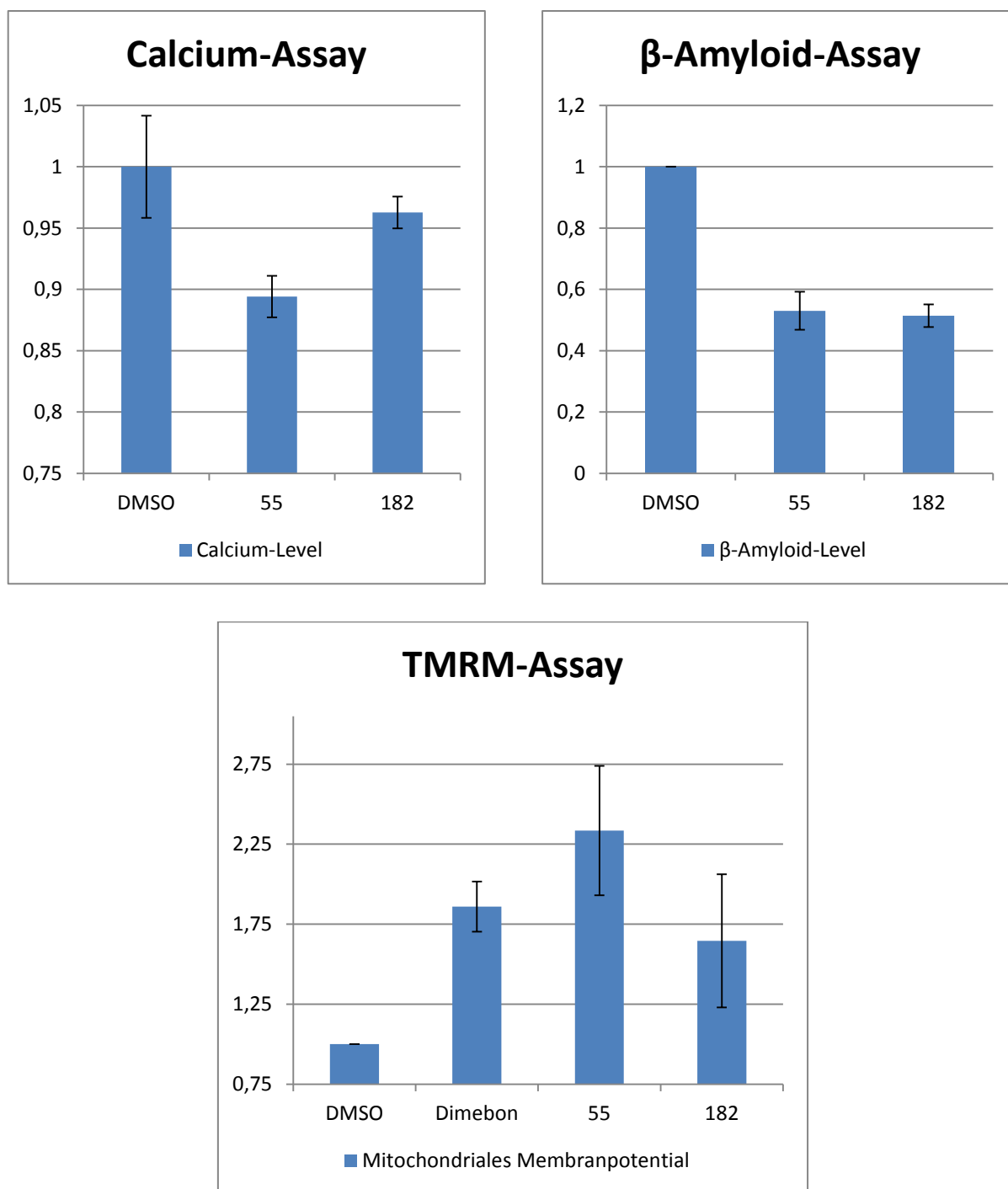


Abb. 115: Ergebnisse der biologischen Testung von  $(\pm)$ - $N^1$ -(1-Benzylpiperidin-4-yl)-2-brom-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[b]indol-6-amin (**182**) im Vergleich zu **55**, Negativ-Kontrolle (DMSO) und Referenz-Substanz (Dimebon)

### 3.6. Zielstruktur: Kombination der aktivsten Substituenten und letzte Variationen an Position 6

Nachdem nun schon vielfältige Strukturvariationen vorgenommen worden waren, sollten auf Basis der vorliegenden Testergebnisse die jeweils aktivsten Substituenten identifiziert und kombiniert werden. Abb. 116 zeigt nochmal einen kurzen, schematischen Rückblick auf die bislang synthetisierten Endprodukte.

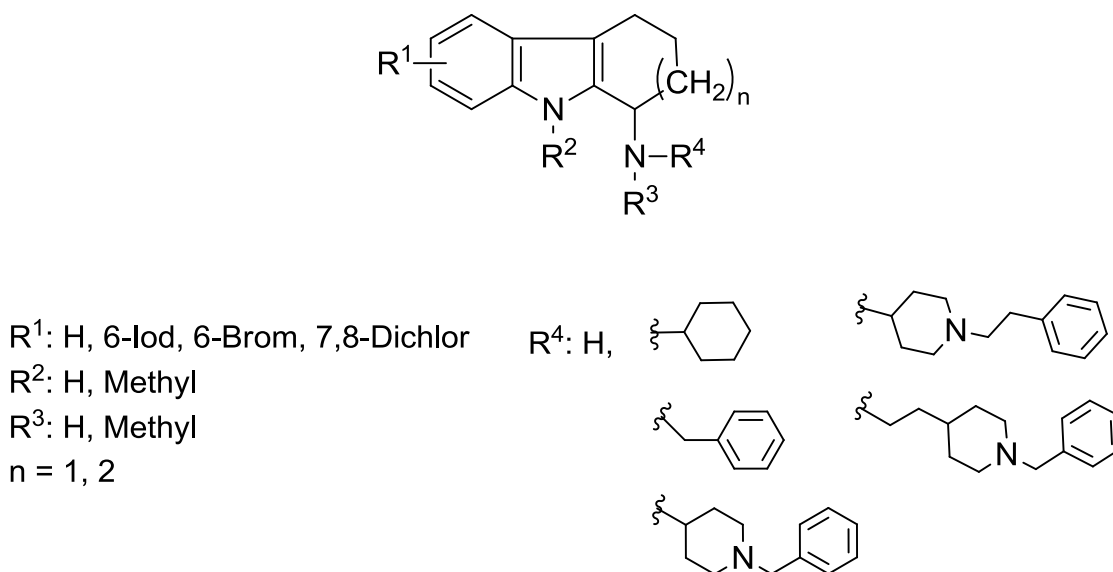


Abb. 116: Rückblick: Schematische Darstellung bislang synthetisierter und getesteter Tetrahydrocarbazol-1-amine

Wie die Resultate der *N*-alkylierten Verbindungen (s. Abschnitt 3.3.) eindrücklich zeigten, darf weder der Pyrrol-Stickstoff noch der  $N^1$ -Stickstoff ( $R^2$  bzw.  $R^3$ , Abb. 116) zum tertiären Amin umgesetzt werden, da ansonsten ein nahezu vollständiger Aktivitätsverlust zu beobachten ist.

Als aktivste basische Seitenkette ( $R^4$ , Abb. 116) wurde in Abschnitt 3.4. bereits der *N*-Benzylpiperidinamino-Rest identifiziert.

Die optimale Größe für Ring A stellt, analog der Leitstruktur **13**, ein Sechsring dar ( $n = 1$ ; s. 3.5.).

Augenscheinlich sollte an Ring C nur ein Substituent ( $R^1$ , Abb. 116) und dieser optimaler Weise an Position 6 vorhanden sein (s. 3.2.). Zudem ist er obligatorisch für die Aktivität der Verbindung und scheint diese auch durch seinen elektronegativen Effekt beeinflussen zu können. Bislang wurden diverse Brom- und zwei Iod-Analoga synthetisiert und getestet. Hierbei zeigte sich schon ein leichter Unterschied in den

Testergebnissen, der darauf schließen lässt, dass durch weitere Variationen die Aktivität noch erhöht werden könnte. Um dies zu untersuchen und damit schließlich zur endgültigen Zielstruktur zu gelangen, sollten an dieser Position noch andere Substituenten eingeführt werden.

Um die Auswirkung der zunehmenden Elektronegativität bei gleichzeitig abnehmendem Atomradius zu untersuchen, sollte zunächst die Reihe der Halogene vervollständigt werden, indem neue Verbindungen mit Iod, Chlor und Fluor in Position 6 synthetisiert würden (Abb. 117).

Zusätzlich sollten ein Trifluormethyl- und ein Cyano-Rest an C-6 eingeführt werden (Abb. 117). Diese besitzen nicht nur die Fähigkeit die Elektronendichte des Ringes A zu erniedrigen, was sich offensichtlich vorteilhaft auf die biologische Aktivität auswirkt, sondern haben zudem eine ähnliche Größe wie der bislang aktivste Substituent Brom.

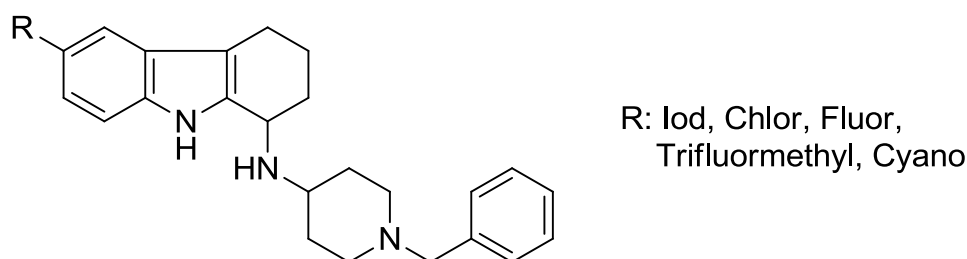


Abb. 117: Letzte Variationen der optimierten Struktur an C-6

Durch neuere Synthesemethoden ist es möglich ein Trifluormethyl-Aren durch Umsetzung des entsprechenden Brom- oder Iod-Derivates darzustellen. Döbele *et al.*<sup>260</sup> beschrieben eine Festphasen-Methode, bei welcher der Halogen-Aromat zuerst mit Magnesium zum entsprechenden Grignard-Reagenz umgesetzt wird, um anschließend nach Reaktion mit Kohlenstoffdisulfid an einem Merrifield-Harz fixiert zu werden. Der dabei entstandene Dithioester kann nun in einem weiteren Schritt durch oxidative Desulfurierung-Fluorierung<sup>261, 262</sup> mit einer Mischung aus *N*-Iodsuccinimid (NIS) und HF/Pyridin in das entsprechende Trifluormethyl-Aren umgewandelt werden (Abb. 118).

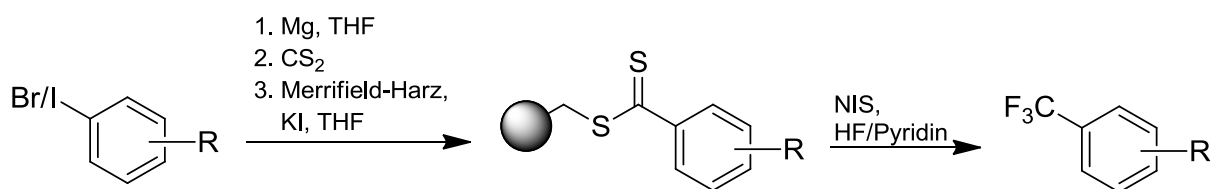


Abb. 118: Mögliche Einführung eines Trifluormethyl-Substituenten<sup>260</sup>

Ein großer Vorteil dieser Methode ist die Einführung des Trifluormethyl-Substituenten als finale Stufe, so dass die resultierende Desaktivierung des Aromaten kein Problem für weitere Syntheseschritte mehr darstellt.

Den gleichen Vorteil bietet eine Methode nach Morimoto *et al.*<sup>263</sup>. Hierbei wird in einem ersten Schritt Kupfer-*tert*butoxid<sup>264</sup> (**185**) mit 1,10-Phenanthrolin umgesetzt bevor anschließend durch Zugabe von (Trifluormethyl)trimethylsilan der benötigte 1,10-Phenanthrolin-gebundene (Trifluormethyl)kupfer-Komplex **186** entsteht. Dieser stellt ein stabiles Reagenz dar, mit welchem nun insbesondere Iodaromaten in sehr guten Ausbeuten zu den entsprechenden Trifluormethyl- bzw. Perfluoralkyl-Derivaten (**187**) umgesetzt werden können (Abb. 119).

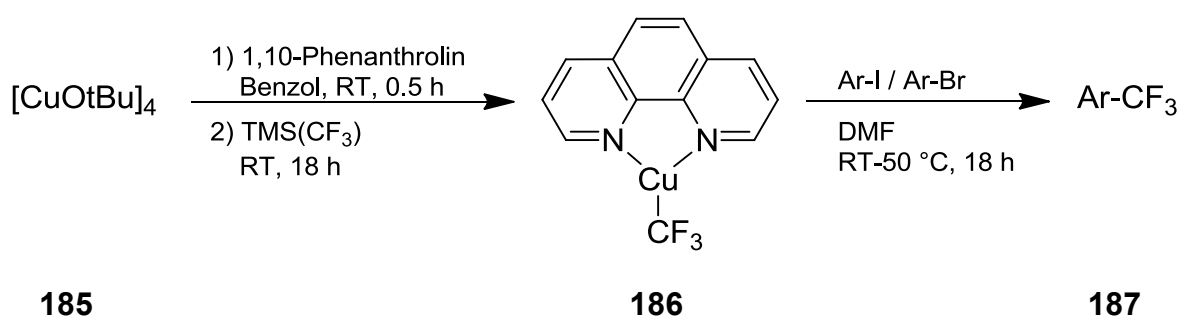


Abb. 119: Weitere Möglichkeit zur Einführung eines Trifluormethyl-Substituenten<sup>263</sup>

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass auch die Umsetzung eines Iodsubstituierten Arens, wie z. B. **22** zum entsprechenden Difluormethyl-Analogon nach Lit.<sup>265</sup> möglich wäre.

Zur Darstellung des benötigten (±)-*N*<sup>1</sup>-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-6-(trifluormethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-amins (**188**) sollte jedoch in der bewährten Art die entsprechende Zwischenstufe **189** aus 4-(Trifluormethyl)anilin und Ethyl-2-oxocyclohexancarboxylat hergestellt und mittels reduktiver Aminierung zum Endprodukt umgesetzt werden.

Ebenso sollte aus 4-Aminobenzonitril und Ethyl-2-oxocyclohexancarboxylat das 6-Cyano-Analogon (**190**) dargestellt werden.

Alternativ wäre auch hier eine direkte Umsetzung des bereits vorhandenen 6-Brom-Derivates **55** (s. 3.4.) mit Kupfercyanid bei sehr hoher Temperatur in einer Rosenmund-von Braun-Reaktion<sup>266, 267, 268</sup> möglich um **190** zu erhalten. In Lit.<sup>269</sup> wird dies beispielhaft an 6-Brom-1-(1*H*-pyrrol-1-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol gezeigt (Abb. 120).

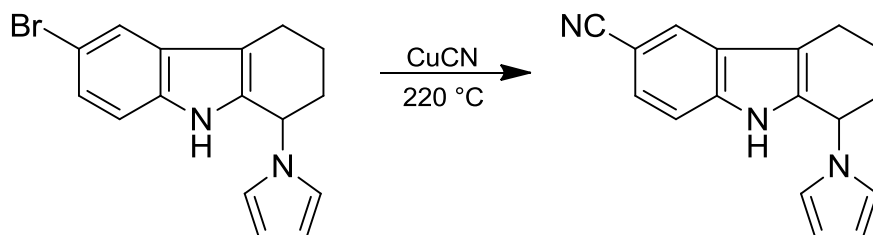


Abb. 120: Nachträgliche Einführung eines Cyano-Substituenten<sup>269</sup>

Die Cyanierung kann auch Palladium-katalysiert durchgeführt werden, um wesentlich mildere Reaktionsbedingungen zu erreichen. Lit.<sup>270</sup> beschreibt eine mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und Kupferiodid kokatalysierte Methode (Abb. 121). Zudem wurde die Möglichkeit beschrieben, Kaliumhexacyanoferrat als weniger toxische Cyanid-Quelle einzusetzen<sup>271</sup> oder durch eine Mikrowellenunterstützte Methode<sup>272</sup> die Reaktionszeit deutlich zu verkürzen (Abb. 121). Für empfindliche Substanzen bietet sich eine bei Raumtemperatur durchführbare, Palladium-katalysierte Umsetzung mit Zinkcyanid an<sup>273</sup> (Abb. 121). Trotz dieser Alternativen sollte auch das Cyano-Analogon über die bewährte Japp-Klingemann-Route hergestellt werden.

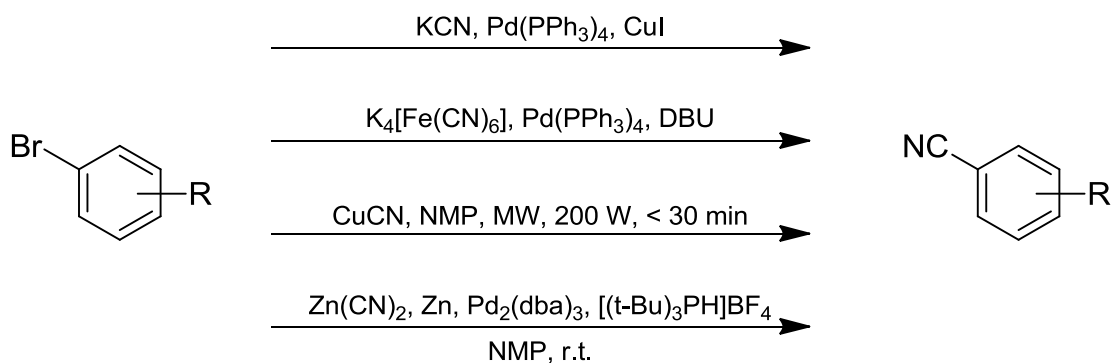


Abb. 121: Möglichkeiten zur nachträglichen Einführung eines Cyano-Substituenten



Ausgehend von den entsprechenden 4-substituierten-Anilinen wurden analog der in Abschnitt 2.1.1. beschriebenen Synthese die benötigten Intermediate **189**, **191**, **192** und **193** hergestellt (Abb. 122). 6-Iod-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-on (**22**) hingegen stand schon aus vorangegangenen Synthesen zur Verfügung.

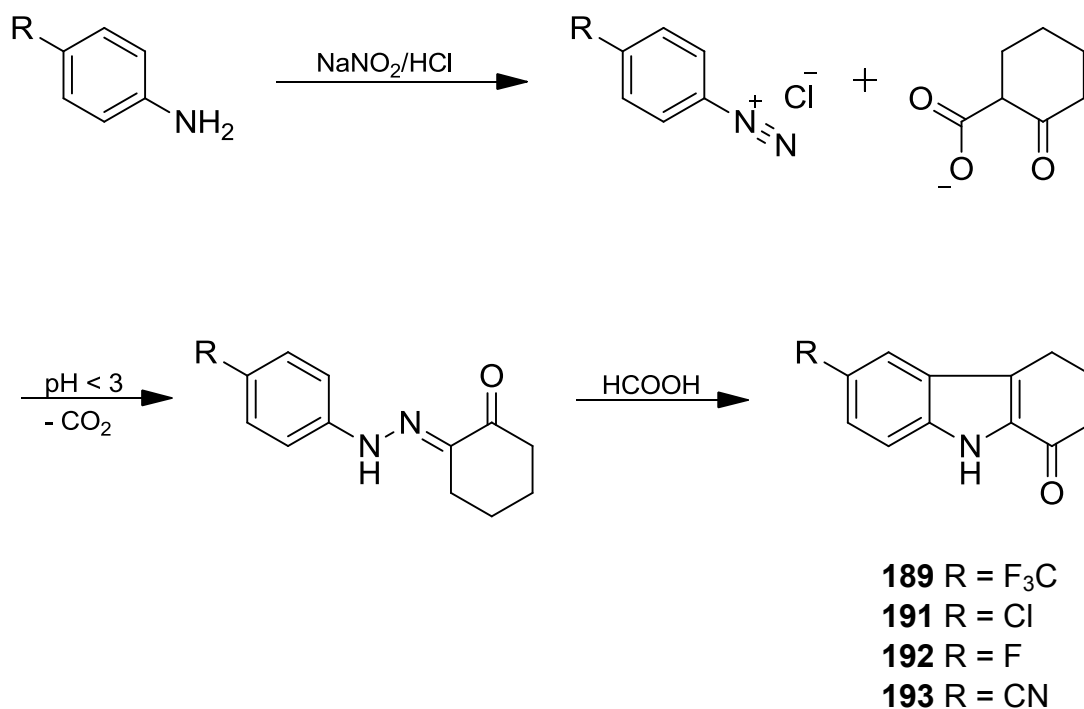


Abb. 122: Synthese der 6-substituierten Intermediate

Wie insbesondere in den Abschnitten 3.1. und 3.4. beschrieben wurde, gibt es verschiedene Möglichkeiten der reduktiven Aminierung um 4-Amino-1-benzylpiperidin als basische Seitenkette an Position 1 einzuführen. Aufgrund der guten Erfahrungen mit der indirekten reduktiven Aminierung, bei welcher unter Magnesiumperchlorat-Katalyse zunächst das Imin erzeugt wird bevor durch Zugabe von Natriumborhydrid zum sekundären Amin reduziert wird, sollte diese Methode bevorzugt verwendet werden. Auf diese Weise war es möglich, die gewünschten Verbindungen in unterschiedlichen Ausbeuten darzustellen (Abb. 123).

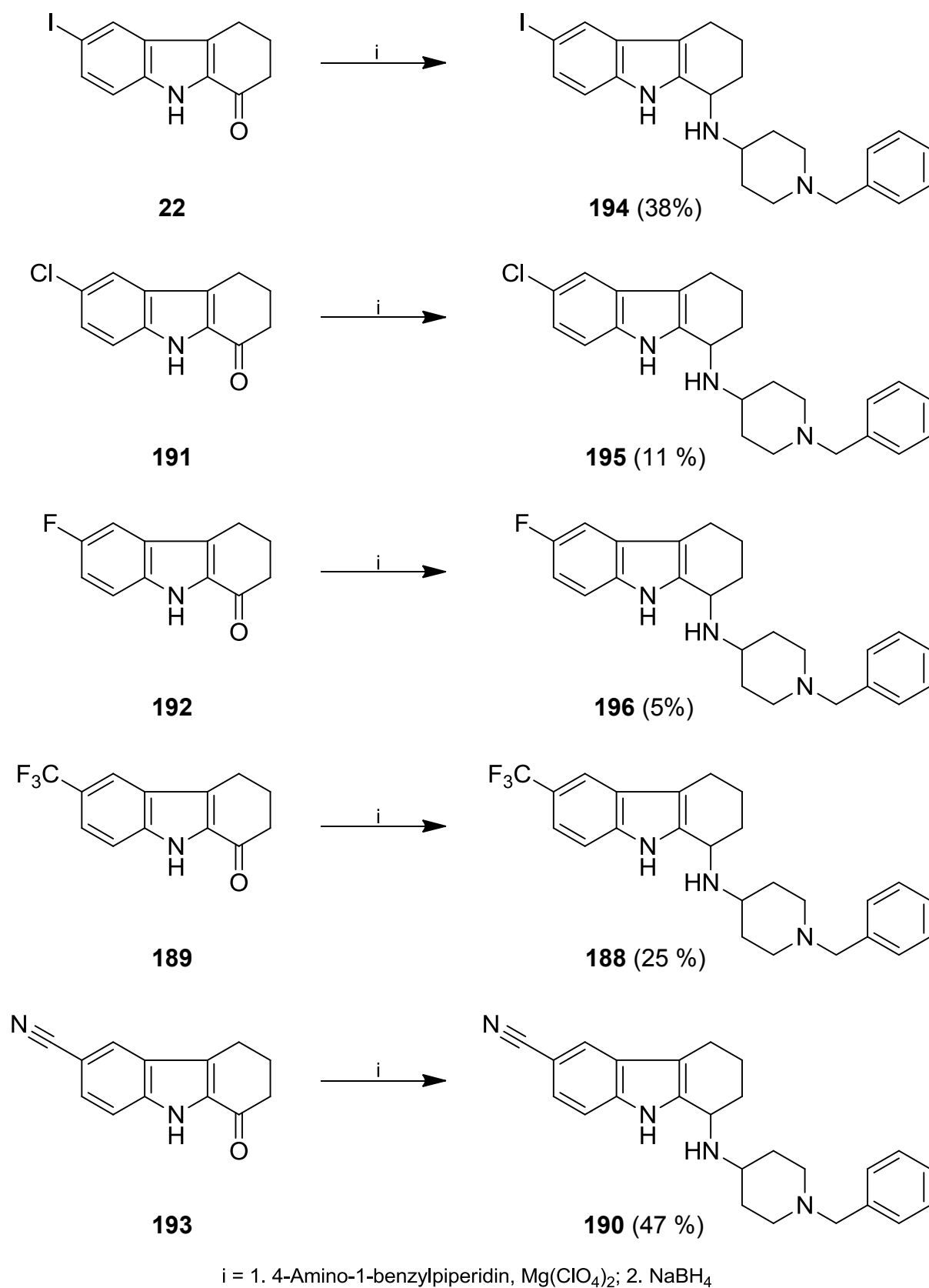


Abb. 123: Weitere 6-substituierte ( $\pm$ )- $N^1$ -(1-Benzylpiperidin-4-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-amine

### 3.7. Erste Betrachtungen zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen

Die neuen Endprodukte wurden anschließend von Alexander Daschner und Kamran Honarnejad auf ihre biologische Aktivität untersucht und zeigten allesamt sowohl im Calcium- (Abb. 124) als auch im TMRM- (Abb. 125) und  $\beta$ -Amyloid-Assay (Abb. 126) sehr gute Resultate und sind der Leitstruktur **13** meist deutlich überlegen. Für die bessere Vergleichbarkeit wird in den Grafiken auch die bislang aktivste Substanz **55** angegeben.

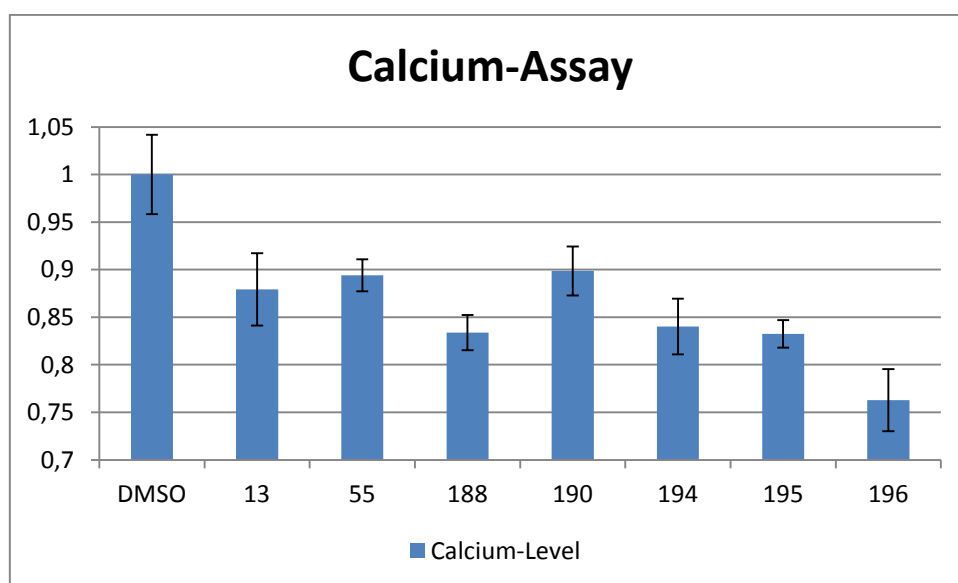


Abb. 124: Ergebnisse des Calcium-Assays

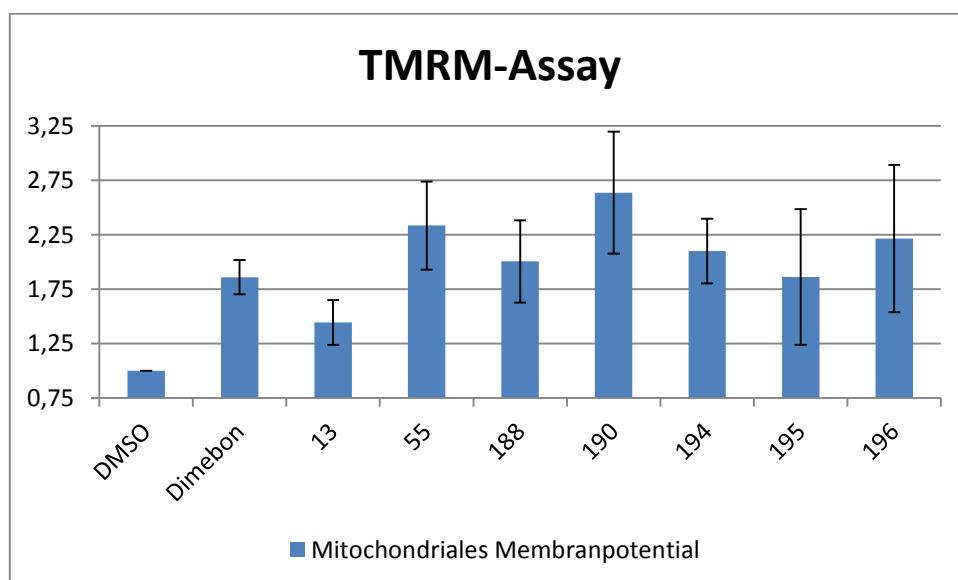


Abb. 125: Ergebnisse des TMRM-Assays

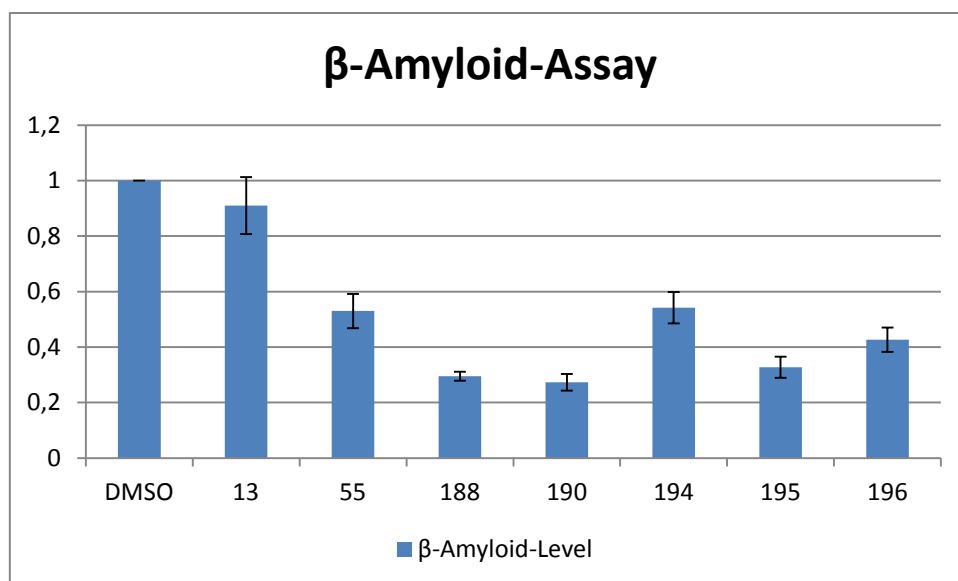
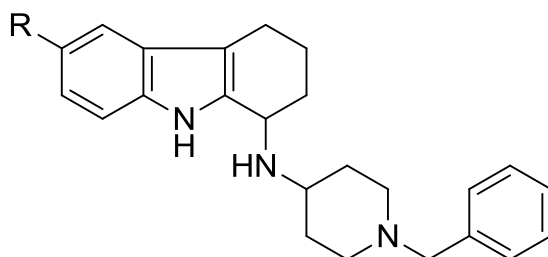


Abb. 126: Ergebnisse des β-Amyloid-Assays

Dies belegt zum einen die korrekte Ableitung der Struktur-Aktivitäts-Beziehungen anhand der zuvor hergestellten Verbindungen. Zum anderen zeigen die zwar immer signifikanten aber doch unterschiedlich starken Aktivitäten der Substanzen, dass es offenbar tatsächlich einen Bezug zwischen den elektronegativen Eigenschaften des entsprechenden Substituenten in Position 6 und der dazugehörigen Aktivität gibt. Dies wird insbesondere im β-Amyloid-Assay deutlich (Abb. 127).



Sub- stanz Nr.	R	Elektro- negativität	Elektro- nischer Effekt	$\beta$ - Amyloid- Assay	TMRM- Assay	Calcium- Assay
<b>194</b>	I	2.7	-I , +M	+	++	++
<b>55</b>	Br	3.0	-I , +M	+	++	+
<b>195</b>	Cl	3.2	-I , +M	+++	+	++
<b>196</b>	F	4.0	-I , +M	++++	+	++
<b>188</b>	CF <sub>3</sub>		-I	++	++	+++
<b>190</b>	CN		-I , -M	++++	+++	+

Abb. 127: Betrachtung des elektronegativen Effekts und der relativen Aktivität im  $\beta$ -Amyloid-, TMRM- sowie Calcium-Assay für die aktivsten Verbindungen

Anhand der Senkung des  $\beta$ -Amyloid-Levels lässt sich sehr gut der positive Einfluss des zunehmenden elektronenziehenden Effekts auf die biologische Aktivität der Verbindung erkennen, insbesondere wenn nicht nur ein negativ induktiver (-I) sondern auch ein negativ mesomerer (-M) Effekt vorliegt. Nur Verbindung **188** mit einem Trifluormethyl-Substituenten an C-6 hat eine etwas schwächere Aktivität als erwartet (Abb. 127).

Bei Betrachtung der Ergebnisse des TMRM-Assays fällt auf, dass auch die Größe des Restes an C-6 wichtig zu sein scheint (Abb. 127). **55** und andere Substituenten in der ungefähren Größenordnung eines Brom-Atoms (**188**, **190**) konnten das mitochondriale Membranpotential am deutlichsten steigern, während die Verbindungen **195** und **196** mit ihren deutlich kleineren Substituenten (Chlor bzw. Fluor) an C-6 eine geringere Aktivität zeigten.

Zur Vervollständigung der Übersicht wird für jede Verbindung auch die relative Aktivität im Calcium-Assay angegeben (Abb. 127). Hier lässt sich kein Zusammenhang zwischen elektronischem Effekt des Substituenten und der entsprechenden Aktivität erkennen. Jedoch sind alle Testsubstanzen dieses Typs signifikant aktiv und erfüllen damit die Zielsetzung.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass es gelungen ist, durch die vielen systematischen Strukturvariationen eindeutige Struktur-Wirkungs-Beziehungen abzuleiten. Auf Basis dieser Erkenntnisse war es möglich, diverse neue Endprodukte zu synthetisieren und schließlich mit (±)-1-[(1-Benzylpiperidin-4-yl)amino]-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-6-carbonitril **190** eine bestens optimierte Struktur zu erhalten. Weitere Strukturvariationen wurden aus diesem Grund nicht mehr vorgenommen.

## D Biologische Testung

Die im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Verbindungen wurden in verschiedenen Testverfahren auf ihre biologische Aktivität untersucht. Agar-Diffusions-Test und MTT-Assay wurden in unserem Arbeitskreis von Frau Martina Stadler durchgeführt, die anderen Testungen bei unterschiedlichen, in den entsprechenden Kapiteln konkret benannten, Kooperationspartnern. Angaben zur praktischen Durchführung dieser Testungen befinden sich im Experimentellen Teil dieser Arbeit.

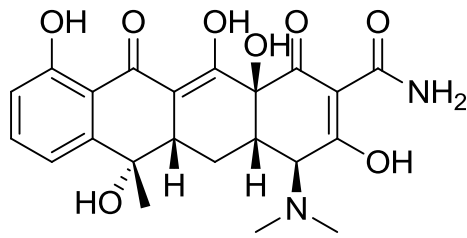
### 1. Agar-Diffusions-Test

Der Agar-Diffusions-Test ist ein Standardverfahren zur Bestimmung der antimikrobiellen Aktivität. In Gegenwart der zu untersuchenden Substanz werden hierbei diverse Modellkeime auf Agar-haltigem Nährboden angezüchtet. Verbindungen mit antimikrobiellen Eigenschaften inhibieren oder hemmen das Wachstum, so dass in den entsprechenden Kolonien Hemmhöfe beobachtet werden können, dessen Durchmesser vermessen werden. Die erhaltenen Daten besitzen allerdings nur begrenzte Aussagekraft bezüglich der Stärke des antimikrobiellen Effekts und dienen daher nur dem grundsätzlichen Erkennen einer Aktivität gegenüber Pilzen und / oder Bakterien.

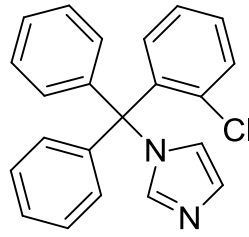
Folgende Modellkeime wurden für die Agar-Diffusions-Testung verwendet:

Name	DSM-Nummer	Art des Keimes
<i>Escherichia coli</i>	426	gramnegatives Bakterium
<i>Pseudomonas antimicrobia</i>	8361	gramnegatives Bakterium
<i>Staphylococcus equorum</i>	20675	grampositives Bakterium
<i>Staphylococcus enteriticus</i>	14446	grampositives Bakterium
<i>Yarrowia lipolytica</i>	1345	Hefe
<i>Candida glabrata</i>	11226	Hefe
<i>Aspergillus niger</i>	1988	Schimmelpilz
<i>Hyphopichia burtonii</i>	70663	Dermatophyt

Als Referenzsubstanzen dienten Tetracyclin (**197**) für den antibiotischen Effekt sowie Clotrimazol (**198**) als Antimykotikum (Abb. 128).



**197**



**198**

Abb. 128: Tetracyclin (**197**) und Clotrimazol (**198**)



### 1.1. Testergebnisse

In der nachfolgenden Tabelle sind die beobachteten Hemmhofdurchmesser aller getesteten Substanzen zusammengefasst. Die Angabe erfolgt in Millimeter (mm), während zusätzlich zwischen totaler Hemmung (TH) und eingeschränkter Wachstumshemmung (WH) unterschieden wird. Wenn keine Aktivität gegenüber einem bestimmten Mikroorganismus ermittelt werden konnte, wird dies durch Striche (-----) gekennzeichnet.

Verbindung	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas antimicrobia</i>	<i>Staphylococcus equorum</i>	<i>Staphylococcus enteriticus</i>	<i>Yarrowia lipolytica</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Hyphopichia burtonii</i>
<i>Referenzsubstanzen</i>								
<b>Tetra-cyclin</b>	30 mm	40 mm	35 mm	35 mm				
<b>Clotrim-azol</b>					25 mm TH; 30 mm WH	25 mm WH	15 mm TH; 25 mm WH	25 mm WH
<i>Tetrahydrocarbazolone (und abgeleitete Strukturen)</i>								
<b>22</b>	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
<b>52</b>	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
<b>53</b>	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
<b>59</b>	-----	-----	-----	-----	10 mm WH	-----	-----	-----
<b>61</b>	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
<b>103</b>	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
<b>104</b>	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
<b>125</b>	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Verbindung	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas antimicrobia</i>	<i>Staphylococcus equorum</i>	<i>Staphylococcus enteriticus</i>	<i>Yarrowia lipolytica</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Hyphopichia burtonii</i>
179	----	----	----	----	----	----	----	----
189	----	----	----	----	----	----	----	----
191	----	----	----	----	----	----	----	----
192	----	----	----	----	----	----	----	----
193	----	----	----	----	----	----	----	----
<i>Acetylcarbazole</i>								
21	----	----	----	----	----	----	----	----
27	----	----	12 mm	10 mm	----	----	----	12 mm
28	----	----	----	----	----	----	----	----
35	----	----	----	----	----	----	----	----
106	----	----	----	----	----	----	----	----
107	----	----	----	----	----	----	----	----
108	----	----	15 mm	14 mm	8 mm WH	10 mm	----	15 mm
109	----	----	----	----	----	----	----	----
110	----	----	----	----	----	20 mm WH	----	8 mm
111	----	----	10 mm	10 mm	----	----	----	10 mm

Verbindung	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas antimicrobia</i>	<i>Staphylococcus equorum</i>	<i>Staphylococcus enteriticus</i>	<i>Yarrowia lipolytica</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Hyphopichia burtonii</i>
132	----	----	----	----	----	----	----	----
135	----	----	----	----	----	----	----	----
137	----	----	----	----	----	----	----	----
199	----	----	----	----	----	----	----	----
<i>Pyridyl- / Pyrimidylcarbazole</i>								
34	----	----	----	----	----	----	----	----
38	----	----	----	----	----	----	----	----
39	----	----	----	----	----	----	----	----
44	----	----	----	----	----	----	----	----
45	----	----	----	10 mm	12 mm	10 mm WH	----	10 mm WH
130	----	----	10 mm WH	----	----	8 mm	----	----
134	----	----	----	----	----	----	----	----
140	----	----	----	----	----	----	----	----
145	8 mm	14 mm	20 mm	18 mm	7 mm	10 mm	----	15 mm
146	----	----	----	----	----	----	----	----
147	----	----	----	----	----	----	----	----

Verbindung	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas antimicrobia</i>	<i>Staphylococcus equorum</i>	<i>Staphylococcus enteriticus</i>	<i>Yarrowia lipolytica</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Hyphopichia burtonii</i>
<b>148</b>	13 mm	10 mm	20 mm	17 mm	8 mm	15 mm	----	16 mm
<b>200</b>	----	----	----	----	----	----	----	----
<i>sonstige Carbazole (und abgeleitete Strukturen)</i>								
<b>23</b>	12 mm TH	23 mm	20 mm	24 mm	20 mm	25mm	23 mm TH; 30 mm WH	15 mm
<b>136</b>	----	----	----	----	----	----	----	----
<b>138</b>	----	----	----	----	----	----	----	----
<b>139</b>	----	14 mm WH	----	----	----	----	----	----
<b>141</b>	----	----	----	----	----	----	----	----
<b>142</b>	----	----	----	----	----	----	----	----
<b>143</b>	----	----	----	----	----	----	----	----
<b>144</b>	----	----	----	----	----	----	----	----
<b>181</b>	----	14 mm WH	16 mm	12 mm	12 mm	12 mm	7 mm TH; 10 mm WH	10 mm
<i>Desaza-Canthinone (und abgeleitete Strukturen)</i>								
<b>49</b>	----	----	----	----	----	----	----	----
<b>151</b>	----	----	----	----	----	----	----	----
<b>152</b>	----	----	----	----	----	----	----	----

Verbindung	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas antimicrobia</i>	<i>Staphylococcus equorum</i>	<i>Staphylococcus enteriticus</i>	<i>Yarrowia lipolytica</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Hyphopichia burtonii</i>
154	----	----	----	----	----	----	----	----
155	----	----	----	----	----	----	----	----
163	----	----	10 mm	15 mm	8 mm WH	11 mm	----	10 mm WH
164	----	----	15 mm	19 mm	11 mm WH	14 mm	11 mm TH; 16 mm WH	10 mm WH
165	----	----	----	----	----	----	----	----
166	----	----	----	----	----	----	----	----
167	----	----	----	----	----	----	----	----
168	----	----	----	----	----	----	----	----
169	----	----	----	----	----	----	----	----
170	----	----	----	----	----	----	----	----
171	----	----	----	----	----	----	----	----
172	----	----	----	----	----	----	----	----
173	----	----	----	----	----	----	----	----
174	----	----	----	----	----	----	----	----
175	----	----	10 mm	8 mm	----	----	----	----

Verbindung	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas antimicrobia</i>	<i>Staphylococcus equorum</i>	<i>Staphylococcus enteriticus</i>	<i>Yarrowia lipolytica</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Hyphopichia burtonii</i>
<i>Tetrahydrocarbazolamine</i>								
<b>13</b>	----	14 mm	12 mm	12 mm	17 mm	16 mm	10 mm WH	12 mm
<b>15</b>	----	----	----	10 mm WH	----	----	----	----
<b>16</b>	10 mm	18 mm WH	16 mm	16 mm TH; 25 mm WH	12 mm	12 mm	----	15 mm
<b>54</b>	----	----	----	10 mm	----	----	----	----
<b>55</b>	12 mm	12 mm WH	15 mm	18 mm	12 mm	12 mm	----	14 mm
<b>56</b>	13 mm	15 mm WH	20 mm	16 mm	15 mm	15 mm	----	18 mm
<b>57</b>	22 mm	17 mm	22 mm	25 mm	32 mm	20 mm	10 mm	21 mm
<b>176</b>	8 mm	----	16 mm	15 mm	15 mm	15 mm	----	22 mm
<b>177</b>	----	14 mm	10 mm	10 mm	10 mm	15 mm	8 mm WH	10 mm
<b>178</b>	----	----	20 mm	25 mm	26 mm	25 mm	28 mm TH; 35 mm WH	22 mm
<b>180</b>	----	10 mm	14 mm	10 mm	----	----	----	10 mm
<b>182</b>	8 mm	12 mm WH	15 mm	12 mm	11 mm	12 mm	----	12 mm
<b>188</b>	10 mm	14 mm WH	16 mm	15 mm	10 mm	11 mm	----	15 mm
<b>190</b>	----	10 mm WH	12 mm	12 mm	----	----	----	----
<b>194</b>	11 mm	10 mm WH	16 mm	16 mm	12 mm	10 mm	----	12 mm

Verbindung	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas antimicrobia</i>	<i>Staphylococcus equorum</i>	<i>Staphylococcus enteriticus</i>	<i>Yarrowia lipolytica</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Hyphopichia burtonii</i>
<b>195</b>	10 mm	15 mm WH	18 mm	16 mm	11 mm WH	13 mm	----	16 mm
<b>196</b>	10 mm	15 mm WH	18 mm	16 mm	8 mm	12 mm	----	14 mm
<i>sonstige Verbindungen</i>								
<b>114</b>	----	----	----	----	15 mm WH	----	----	----
<b>115</b>	----	----	----	----	----	----	----	----
<b>119</b>	----	----	----	----	----	----	----	----

## 1.2. Diskussion der Testergebnisse

Bei einem Blick auf die in obiger Tabelle gezeigten Ergebnisse fällt auf, dass sich die antimykotischen bzw. antibiotischen Effekte der in dieser Arbeit synthetisierten Substanzen klar entsprechenden Strukturklassen zuordnen lassen.

Die Tetrahydrocarbazolone zeigen allesamt keinerlei Aktivität. Lediglich bei dem Fünfring-Analogon **59** war eine Wachstumshemmung von *Yarrowia lipolytica* zu beobachten.

Bei den Acetylcarbazolen bzw. deren Analoga zeigen einige Tetrahydro-Verbindungen antimikrobielle Effekte. Hierzu gehören **110** und **111** aber auch die beiden tertiären Alkohole **27** und **108**. Die aromatischen Verbindungen hingegen sind inaktiv. Dass hier lediglich bei den Tetrahydro-Derivaten Hemmhöfe unterschiedlicher Größe zu beobachten sind, ist eine interessante Parallele zu den Tetrahydrocarbazolaminen, auf welche weiter unten noch ausführlicher eingegangen wird.

In der Klasse der Pyridyl- und Pyrimidylcarbazole und somit der vornehmlich als potentielle Kinase-Inhibitoren hergestellten Verbindungen, waren nur bei **45**, **145** und **148** nennenswerte Aktivitäten zu erkennen. **145** und **148** kennzeichnet ein (Piperazinyl)pyridin-Rest (Abb. 129) an Position 1. Dieser scheint für die Aktivität verantwortlich zu sein, was auch die Ähnlichkeit im Wirkspektrum beider Verbindungen erklären würde: Beide zeigen deutliche Hemmhöfe sowohl bei Bakterien als auch bei Dermatophyten und Hefen. Hiervon ausgenommen ist interessanterweise jeweils nur der Schimmelpilz *Aspergillus niger*.

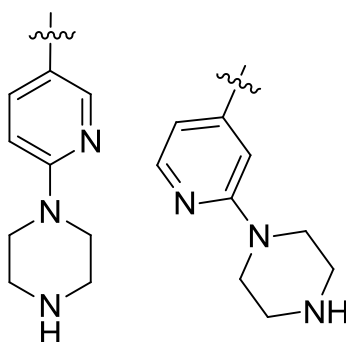


Abb. 129: (Piperazinyl)pyridin-Partialstrukturen

Unter den sonstigen Carbazolen und davon abgeleiteten Strukturen finden sich noch zwei weitere Verbindungen mit antimikrobiellem Potential: **23** und **181**. Beide



Strukturen tragen eine Hydroxy-Gruppe in Position 1 sowie einen Halogen-Substituenten para-ständig zum Pyrrol-Stickstoff und zeigen insbesondere bei dem oben angesprochenen Schimmelpilz *Aspergillus niger* deutliche Wachstumshemmungen (WH) bis hin zu einer totalen Hemmung (TH).

Auch in der Strukturklasse der Desaza-Canthinone gibt es nur sehr wenige aktive Verbindungen (**163**, **164**, **175**), von denen sich jedoch bereits Struktur-Aktivitätsbeziehungen ableiten lassen. Bei den aktivsten Verbindungen **163** und **164** handelt es sich um an Ring C Halogen-substituierte Desaza-Canthinone. Bleibt dieser Ring unsubstituiert, ist keinerlei Aktivität im Agar-Diffusions-Test mehr vorhanden. Wie bereits angesprochen, bildet hier lediglich **175** eine Ausnahme: Ein geringer antimikrobieller Effekt ist auch ohne Substitution an Ring C zu beobachten. Da diese Verbindung ebenfalls die oben bereits erwähnte (Piperazinyl)pyridin-Partialstruktur aufweist, scheint hiermit sehr wahrscheinlich, dass dieser Rest für antimikrobielle Eigenschaften verantwortlich ist.

Die Klasse der Tetrahydrocarbazolamine ist die mit Abstand aktivste im Agar-Diffusions-Test. Mit Ausnahme von **15** und **54** ist bei sämtlichen Verbindungen ein mäßiger bis starker antimikrobieller Effekt zu beobachten. Besonders anzumerken ist hierbei, dass das *N*<sup>1</sup>-Benzyl-7,8-dichlortetrahydro-carbazol-1-amin (**178**, Abb. 130) einen stärkeren antimykotischen Effekt gegenüber *Aspergillus niger* aufweist als die Referenzsubstanz Clotrimazol. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass mit DCAP<sup>274</sup> vor Kurzem ein Breitspektrum-Antibiotikum mit 3,6-Dichlorcarbazol-Grundstruktur publiziert wurde.

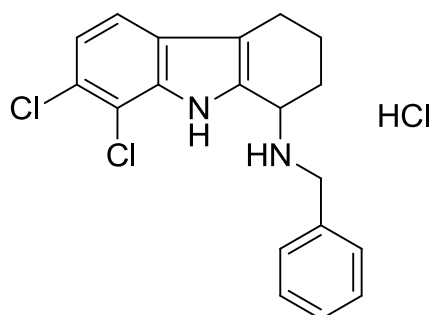


Abb. 130: *N*<sup>1</sup>-Benzyl-7,8-dichlortetrahydro-carbazol-1-amin (**178**)

Wie bereits beschrieben, bilden **15** und **54** bezüglich ihrer Aktivität eine Ausnahme in der Gruppe der Tetrahydrocarbazolamine, was interessanterweise Parallelen zu den Testergebnissen des Abschnitts **D 4.** aufzeigt. Bezogen auf die entsprechenden

Targets der angesprochenen Testungen, scheint es generell von Nachteil zu sein, den Pyrrol-Stickstoff der Carbazol-Grundstruktur oder die sekundäre aliphatische Amingruppe ( $N^1$ ) der basischen Seitenkette zusätzlich zu methylieren.

## 2. MTT-Test

Als Standard-Verfahren zur Bestimmung der zytotoxischen Aktivität wurde ein MTT-Test nach Mosmann<sup>275</sup> für alle in dieser Arbeit synthetisierten Substanzen durchgeführt. Grundlage dieser Testung ist die Reduktion des blassgelben, wasserlöslichen Tetrazoliums Salzes 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid (MTT, **201**) zu einem schwerlöslichen, tiefblauen Farbstoff mit Formazan-Struktur (**202**, Abb. 131).

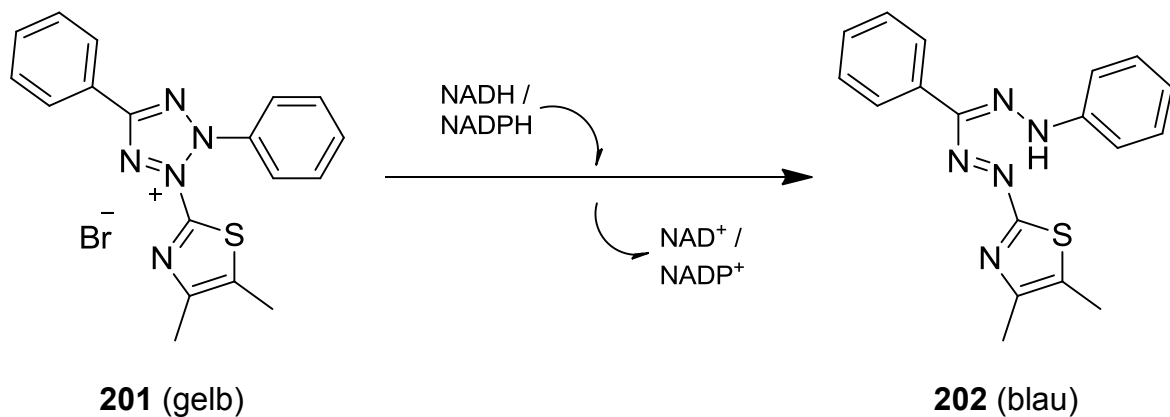


Abb. 131: Farbreaktion des MTT-Tests

Diese Reaktion verläuft nur in lebenden, metabolisch aktiven Zellen durch Reduktionsäquivalente (NADH bzw. NADPH) und Enzyme des Endoplasmatischen Retikulums. Folglich kann anhand der Umsetzung in Anwesenheit der zu untersuchenden Probe auf die Viabilität der Zellen geschlossen werden. Die Ergebnisse werden dabei durch photometrische Quantifizierung des in den Zellen gebildeten Formazans bestimmt. Für diese Testung wurden humane Leukämiezellen der Linie HL-60 eingesetzt sowie Triton X-100 als Positivkontrolle verwendet. Anhand der Ergebnisse lässt sich zwar auf eine zytotoxische Aktivität der entsprechenden Substanzen schließen. Für detailliertere Aussagen, insbesondere zu etwaigen Wirkmechanismen, müssten jedoch weitergehende Untersuchungen durchgeführt werden.

## 2.1. Testergebnisse

In der nachfolgenden Tabelle sind die IC<sub>50</sub>-Werte aller getesteten Substanzen in Mikromol je Liter [μM] angegeben.

Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM]
<i>Tetrahydrocarbazolone (und abgeleitete Strukturen)</i>	
<b>22</b>	> 50
<b>52</b>	> 50
<b>53</b>	> 50
<b>59</b>	> 50
<b>61</b>	> 50
<b>103</b>	> 50
<b>104</b>	> 50
<b>125</b>	19.0
<b>179</b>	> 50
<b>189</b>	> 50
<b>191</b>	> 50
<b>192</b>	> 50
<b>193</b>	> 50
<i>Acetylcarbazole</i>	
<b>21</b>	37.9
<b>27</b>	> 50
<b>28</b>	> 50
<b>35</b>	> 50

Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM]
<b>36</b>	> 50
<b>106</b>	> 50
<b>107</b>	> 50
<b>108</b>	26.3
<b>109</b>	> 50
<b>110</b>	17.7
<b>111</b>	12.5
<b>132</b>	38.0
<b>135</b>	13.4
<b>137</b>	35.4
<b>199</b>	13.4
<i>Pyridyl- / Pyrimidylcarbazole</i>	
<b>34</b>	> 50
<b>38</b>	> 50
<b>39</b>	> 50
<b>44</b>	> 50
<b>45</b>	> 50
<b>130</b>	10.8
<b>134</b>	49.8

Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM]
<b>140</b>	26.8
<b>145</b>	13.8
<b>146</b>	> 50
<b>147</b>	> 50
<b>148</b>	7.2
<b>200</b>	> 50
<i>sonstige Carbazole (und abgeleitete Strukturen)</i>	
<b>23</b>	29.2
<b>136</b>	> 50
<b>138</b>	32.2
<b>139</b>	> 50
<b>141</b>	> 50
<b>142</b>	> 50
<b>143</b>	> 50
<b>144</b>	> 50
<b>181</b>	> 50
<i>Desaza-Canthinone (und abgeleitete Strukturen)</i>	
<b>49</b>	> 50
<b>151</b>	> 50

Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM]
<b>152</b>	13.9
<b>154</b>	> 50
<b>155</b>	18.9
<b>163</b>	10.0
<b>164</b>	18.0
<b>165</b>	> 50
<b>166</b>	> 50
<b>167</b>	> 50
<b>168</b>	28.2
<b>169</b>	> 50
<b>170</b>	45.5
<b>171</b>	> 50
<b>172</b>	> 50

Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM]
<b>173</b>	> 50
<b>174</b>	> 50
<b>175</b>	6.9
<i>Tetrahydrocarbazolamine</i>	
<b>13</b>	13.5
<b>15</b>	31.6
<b>16</b>	9.4
<b>54</b>	39.1
<b>55</b>	12.7
<b>56</b>	15.3
<b>57</b>	27.5
<b>58</b>	18.1
<b>176</b>	38.2

Verbindung	IC <sub>50</sub> [μM]
<b>177</b>	13.4
<b>178</b>	47.8
<b>180</b>	18.1
<b>182</b>	22.8
<b>188</b>	15.5
<b>190</b>	> 50
<b>194</b>	13.3
<b>195</b>	15.4
<b>196</b>	31.0
<i>sonstige Verbindungen</i>	
<b>114</b>	> 50
<b>115</b>	> 50
<b>119</b>	> 50

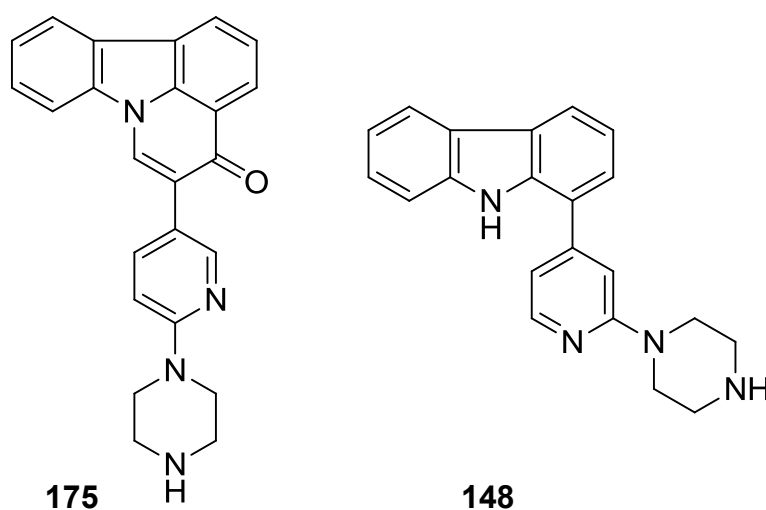
## 2.2. Diskussion der Testergebnisse

Um die in obiger Tabelle zusammengefassten Ergebnisse des MTT-Assays interpretieren zu können, sollte angemerkt sein, dass man im Allgemeinen erst ab  $IC_{50}$ -Werten unter  $5\text{ }\mu\text{M}$  von einer signifikanten Zytotoxizität ausgeht.

Keine der in dieser Arbeit synthetisierten und getesteten Substanzen hat einen solch niedrigen Wert vorzuweisen. Wie aus der Tabelle zu ersehen ist, handelt es sich hauptsächlich um Verbindungen mit geringem bis praktisch nicht vorhandenem zytotoxischem Potential.

Dennoch lassen sich einige interessante Struktur-Aktivitäts-Beziehungen ableiten. Unter den Acetylcarbazolen bzw. deren Analoga fallen zwei Substanzen mit etwas niedrigeren  $IC_{50}$ -Werten auf: **110** und **111**. Hierbei handelt es sich um die beiden lediglich an Ring C unterschiedlich substituierten 1-Acetyltetrahydrocarbazole. Deren MTT-Werte liegen im Bereich der Strukturklasse der Tetrahydrocarbazol-amine, was offensichtlich auf die gemeinsame Tetrahydrocarbazol-Grundstruktur zurückzuführen ist.

Eine ähnliche Parallele ist bei Verbindungen mit (Piperazinyl)pyridin-Partialstruktur (s. Abb. 129) zu erkennen. **145**, **148** und **175** zeigen gegenüber ihren strukturverwandten Analoga erheblich niedrigere  $IC_{50}$ -Werte, die mit  $7.2\text{ }\mu\text{M}$  für **148** und  $6.9\text{ }\mu\text{M}$  für **175** nur noch sehr knapp von dem beschriebenen signifikant zytotoxischen Bereich entfernt sind. Damit handelt es sich auch gleichzeitig um die Substanzen mit dem größten zytotoxischen Potential aller in dieser Arbeit getesteten Verbindungen (Abb. 132).



Interessant ist zudem, dass **130** als einziges Aminopyrimidylcarbazol eine nennenswerte Aktivität bezüglich der Zellviabilität aufzuweisen hat, während bei den Analoga **34**, **38** und **39** mit  $IC_{50}$ -Werten  $> 50 \mu M$  keinerlei Toxizität zu beobachten ist. Wie bereits erwähnt wurde, besitzen die Tetrahydrocarbazolamine allesamt mäßige bis sehr geringe Zytotoxizität, mit einer Ausnahme: **190**. Diese Verbindung ist mit einem  $IC_{50}$ -Wert von mehr als  $50 \mu M$  offensichtlich ebenfalls untoxisch, was in Anbetracht der außerordentlich guten Ergebnisse die sie in den weiterführenden Testungen des Abschnitts **D 4.** zeigte, als überaus positiv zu bewerten ist.

### 3. SGC Oxford High Throughput Screening an Proteinkinasen

In Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis von Prof. Dr. Knapp am *Structural Genomics Consortium* (SGC) der *University of Oxford* wurden einige in dieser Arbeit synthetisierte Verbindungen auf ihre inhibitorische Aktivität gegenüber einer Vielzahl von Proteinkinasen untersucht.

Grundlage der Testung ist die fluorimetrische Bestimmung einer Liganden-abhängigen Schmelztemperatur ( $T_m$ ). Durch Bindung eines Liganden an die Proteinkinase kommt es zu einer Erhöhung der Schmelztemperatur des Ligand-Kinase-Komplexes gegenüber dem freien Enzym. Die Differenz der beiden Schmelztemperaturen ( $\Delta T_m$ ) ist proportional zur Bindungsaffinität und Konzentration des Liganden.

Die fluorimetrische Bestimmung der Schmelztemperatur erfolgt mit Hilfe eines Fluoreszenzfarbstoffs, welcher an die hydrophoben Domänen des Proteins bindet. Dies ist nur in der denaturierten Form des Enzyms möglich, da die zur Interaktion benötigten Domänen im nativen Zustand im Inneren der Kinase und damit für den Farbstoff unzugänglich verborgen liegen. Bei Erreichen der Schmelztemperatur hingegen werden die hydrophoben Bereiche exponiert und der Farbstoff bindet an das Enzym, woraufhin ein Fluoreszenzanstieg zu beobachten ist.

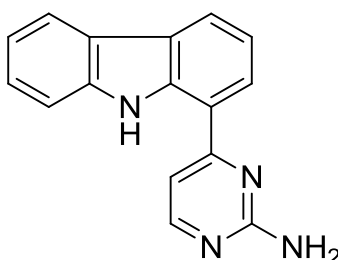
Weitere Details zu dieser Methode sowie zur praktischen Durchführung werden in Lit.<sup>276-279</sup> beschrieben.



### 3.1. Testergebnisse

Bei  $\Delta T_m$ -Werten zwischen 3 und 6 °C kann von einer moderaten Affinität bzw. einer signifikanten inhibitorischen Aktivität der getesteten Substanz ausgegangen werden (in den Tabellen gelb unterlegt). Bei Werten über 6 °C handelt es sich um eine hochaffine Verbindung (orange unterlegt).

Als Referenzwerte sind in Abb. 133 alle Kinasen samt den dazugehörigen Schmelztemperaturdifferenzen ( $\Delta T_m$ ) in Grad Celcius [°C] angegeben, bei welchen die Leitstruktur **1** eine signifikante Aktivität bzw. Affinität zeigte.



**1**

Verbindung	<i>BMP2K</i>	<i>BMPR2</i>	<i>CLK1</i>	<i>DAPK3</i>	<i>GAK</i>	<i>GSG2</i>	<i>PIM1</i>	<i>PIM2</i>	<i>PIM3</i>	<i>SLK</i>	<i>STK10</i>	<i>STK17A</i>
<b>1</b>	9.9	4.2	7.6	5.5	3.7	6.9	6.4	5.2	6.2	3.0	3.3	5.0

Abb. 133: Ergebnisse der Leitstruktur **1** als Referenzwerte

In der nachfolgenden Tabelle sind nun die Differenzen der entsprechenden Schmelztemperaturen ( $\Delta T_m$ ) in Grad Celcius [°C] für einige ausgewählte, in dieser Arbeit synthetisierte Verbindungen aufgeführt. Hierbei handelt es sich ausschließlich um gegenüber wenigstens einer Kinase zumindest moderat aktive Verbindungen. Sämtliche nicht aktiven oder bislang nicht getesteten Substanzen und Kinasen wurden aus Platzgründen nicht berücksichtigt. Fehlende Messwerte werden durch Striche (-----) gekennzeichnet.

Leider lagen bis zur Fertigstellung dieser Arbeit für viele Verbindungen sowie für die primären Zielenzyme noch keine oder lediglich unvollständige Ergebnisse vor.

Verbindung	AAK1	ACVR2B	CLK3	CLK4	DYRK1A	DYRK2	GSG2	MAPK8B	NEK2
<i>Tetrahydrocarbazolone (und abgeleitete Strukturen)</i>									
52	0.9	-----	0.4	4.5	0.9	1.4	1.4	0.5	0.0
<i>Acetylcarbazole</i>									
132	-0.1	-----	-0.2	-----	-0.1	3.3	0.1	0.2	-0.0
<i>Pyrimidylcarbazole</i>									
45	2.8	-----	0.7	-----	2.1	3.4	3.2	0.2	-----
130	1.9	-----	4.4	-----	5.1	0.1	5.4	3.0	4.2
134	-0.1	-----	0.2	-----	-0.5	4.3	-1.0	0.5	0.6
<i>sonstige Carbazole (und abgeleitete Strukturen)</i>									
23	2.6	-----	1.0	4.6	3.3	3.7	2.3	0.8	2.4
<i>Desaza-Canthinone (und abgeleitete Strukturen)</i>									
49	3.5	-0.3	0.4	-----	3.0	3.2	-----	-----	-----
151	3.8	-----	-0.1	-----	0.8	0.5	0.1	0.3	-----
163	4.3	-----	0.5	-----	-0.5	4.8	2.8	-0.4	-----
164	2.4	-----	0.1	-----	-0.1	-0.0	2.2	-0.2	-----
167	0.1	6.5	0.2	-----	0.0	0.1	-----	-----	-----
169	2.5	-0.4	0.0	-----	0.4	1.5	-----	-----	-----

Verbindung	AAK1	ACVR2B	CLK3	CLK4	DYRK1A	DYRK2	GSG2	MAPK8B	NEK2
172	4.0	0.2	0.1	----	2.3	1.4	----	----	----
173	0.2	6.1	0.0	----	1.0	0.0	----	----	----
175	3.4	0.8	0.1	----	0.6	0.5	----	----	----
<i>Tetrahydrocarbazolamine</i>									
57	0.6	0.1	1.0	----	4.5	0.2	----	----	----
176	0.2	----	-0.1	----	0.6	0.1	0.1	-0.1	----

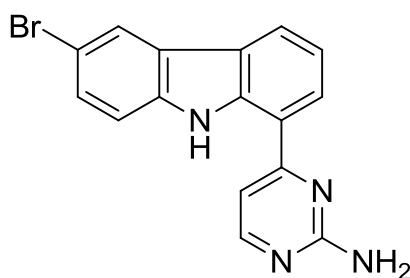
Verbindung	PIM1	PIM2	PLK4	PRKAA2	RPS6KA1	STK10	STK17A	STK17B	STK39
<i>Tetrahydrocarbazolone (und abgeleitete Strukturen)</i>									
52	3.9	2.3	0.4	0.8	0.2	-0.3	0.9	4.7	-----
<i>Acetylcarbazole</i>									
132	-0.3	0.4	0.2	-0.6	0.3	-0.2	-0.2	-----	0.3
<i>Pyrimidylcarbazole</i>									
45	-----	-----	1.3	-----	0.6	0.2	-----	0.9	-0.0
130	5.6	7.5	4.6	3.7	2.4	3.5	3.1	-----	1.3
134	-0.6	1.4	0.2	-1.6	0.6	-0.4	-0.2	-----	0.2
<i>sonstige Carbazole (und abgeleitete Strukturen)</i>									
23	4.6	4.3	2.6	2.2	1.1	2.1	1.8	5.4	-----
<i>Desaza-Canthinone (und abgeleitete Strukturen)</i>									
49	-----	-----	-----	-----	2.0	0.0	3.6	2.6	-0.5
151	-----	-----	0.3	-----	0.4	-0.1	-----	0.6	-0.1
163	-----	-----	0.9	-----	3.1	-0.7	3.2	1.2	-0.7
164	-----	-----	0.8	-----	1.4	-0.7	2.2	3.2	-0.7
167	-----	-----	-----	-----	-0.2	1.3	0.2	1.2	-0.7
169	-----	-----	-----	-----	0.7	0.1	3.9	4.1	-0.2

Verbindung	<i>PIM1</i>	<i>PIM2</i>	<i>PLK4</i>	<i>PRKAA2</i>	<i>RPS6KA1</i>	<i>STK10</i>	<i>STK17A</i>	<i>STK17B</i>	<i>STK39</i>
172	----	----	----	----	1.7	0.8	1.6	4.4	0.3
173	----	----	----	----	0.1	0.7	1.0	-0.2	0.1
175	----	----	----	----	0.5	0.0	1.0	5.6	-0.1
<i>Tetrahydrocarbazolamine</i>									
57	----	----	----	----	0.2	1.1	1.3	1.2	0.2
176	----	----	-0.2	----	0.3	0.2	----	0.5	4.9

### 3.2. Diskussion der Testergebnisse

Aufgrund der unzureichenden Datenlage ist leider keine umfassende Charakterisierung der inhibitorischen Aktivität der in dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen möglich.

Als einziges Analogon der Leitstruktur **1** wurde **130** auf einige Ziel-Enzyme aus den Familien der CLKs und der PIM-Kinasen getestet. Hierbei zeigte sich jedoch schon eine interessante Aktivität. Gegenüber PIM-1 hat **130** nur eine um knapp ein Grad niedrigere Schmelztemperaturdifferenz ( $\Delta T_m$ ) als die Leitstruktur **1**, während sie gegenüber PIM-2 schon mehr als zwei Grad höher ist. Zudem handelt es sich mit  $\Delta T_m = 7.5\text{ °C}$  um eine hochaffine Bindung. Auch für CLK-3, DYRK-1A, GSG-2, NEK-2 und PLK-4 konnten signifikante Werte von mehr als  $4\text{ °C}$  gemessen werden. Dies lässt des Weiteren darauf schließen, dass es sich bei **130** um einen nur mäßig selektiven Kinase-Inhibitor handeln könnte (Abb. 134).



**130**

Abb. 134: Hochaffiner Inhibitor der PIM-2 Kinase

Die weiteren Vertreter der Pyrimidylcarbazole **134** und **45** zeigten signifikante Aktivitäten gegenüber DYRK-2, was einen interessanten Unterschied zu **130** darstellt, welches hier keinerlei Bindungsaffinität zeigt.

Auch in der Strukturklasse der Desaza-Canthinone konnten einige sehr aktive Verbindungen identifiziert werden. **167** und **173** sind, bezogen auf die bislang getesteten Enzyme, hochselektive Inhibitoren der Activin-Rezeptor-Typ-2B (ACVR-2B)-Kinase. Hierbei handelt es sich um eine transmembranständige Serin/Threonin-Kinase, welche an einigen physiologischen aber auch pathophysiologischen Vorgängen beteiligt ist, darunter Wachstum, Zelldifferenzierung, Knochenwachstum und Apoptose.

Da ein Großteil der Messungen noch aussteht und insbesondere ausführliche Test-Ergebnisse an PIM-Kinasen und CLKs fehlen, lassen sich keine abschließenden

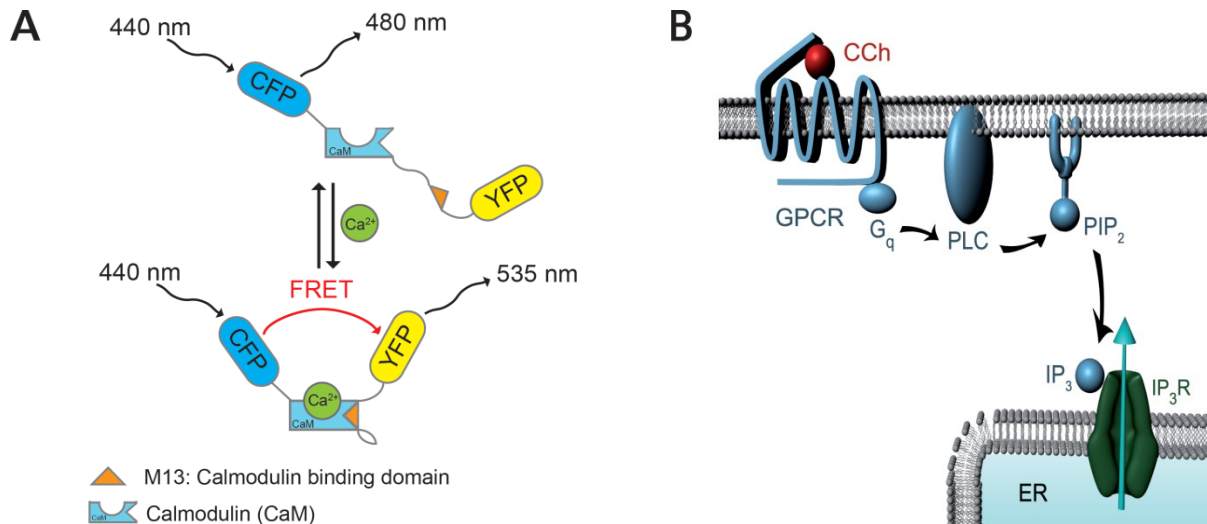
Angaben zu Struktur-Aktivitäts-Beziehungen machen. Des Weiteren müssten die aktiven Verbindungen zunächst weitergehenden Untersuchungen in Kinase-spezifischen, zellulären Assays unterzogen werden, um eine fundierte Bewertung vornehmen zu können.

#### 4. Testungen am Zentrum für Neuropathologie und Prionforschung

Im Arbeitskreis von Prof. Dr. Herms, am *Zentrum für Neuropathologie und Prionforschung (ZNP)*, wurden viele der in dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen mit drei unterschiedlichen Testsystemen auf ihre biologische Aktivität untersucht. Hierbei stand die Beeinflussung von pathophysiologischen Mechanismen der Alzheimer Erkrankung im Fokus. Wie bereits in den Abschnitten **A 2.**, **C 3.** und **C 3.4.** beschrieben wurde, sind die Beeinflussung sowohl der zellulären Calcium-Homöostase, des  $\beta$ -Amyloid-Levels als auch des mitochondrialen Membranpotentials gute Ansatzpunkte um letztlich auf das etwaige therapeutische Potential einer Substanz schließen zu können.

Das erste Testsystem, **Calcium-Assay** genannt, ist ein *high-throughput drug screening* mit dem eine Vielzahl unterschiedlicher, niedermolekularer Substanzen in kurzer Zeit auf ihre biologische Aktivität untersucht werden können. Es handelt sich um einen vollautomatischen, FRET-basierten<sup>237, 238</sup>, Calcium-abbildenden Einzelzell-Assay. Als Versuchszellen wurden HEK 293-Zellen verwendet, die sowohl einen FRET-basierten Calcium-Sensor<sup>239</sup> (Yellow Cameleon 3.6; YC 3.6; Abb. **A**) exprimieren als auch eine krankheitsauslösende Mutationsform des Presenilins (FAD-PS1). Durch Carbachol (CCh)-Zusatz wurde eine Agonist-induzierte  $IP_3$ -Produktion ausgelöst, in deren Folge es zu einer erhöhten Freisetzung von Calcium aus dem Endoplasmatischen Retikulum (ER) kommt (Abb. **B**).

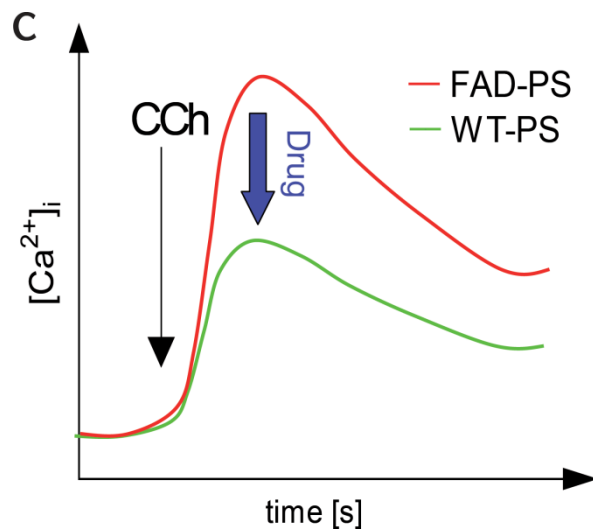




**A:** Calcium-Sensor YC 3.6: Die Bindung von  $\text{Ca}^{2+}$  an Calmodulin ändert die Konformation des Sensors derart, dass ein Förster-Resonanzenergietransfer (FRET) ermöglicht wird. In der Folge kommt es zu einer messbaren Änderung der Emissionswellenlänge von 480 zu 535 nm<sup>280</sup>.

**B:** Ein durch Carbachol (CCh)-Zusatz eingeleiteter Signalweg führt zu einer erhöhten Freisetzung von Calcium aus dem Endoplasmatischen Retikulum (ER)<sup>280</sup>.

Über mehrere Tage wurde anschließend das cytosolische Calcium-Level gemessen. Durch vorherige Applikation von in DMSO gelösten Probesubstanzen konnte auf diese Weise der Unterschied zur lediglich mit reinem DMSO versetzten Blindprobe betrachtet und ein etwaiger signifikanter Effekt entdeckt werden<sup>280</sup> (Abb. C).



**C:** Schematische Darstellung des Calcium-Levels: Nach CCh-Zusatz signifikant erhöhte  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentrationen in Zellen mit Presenilin-Mutation (FAD-PS) gegenüber Wildtyp (WT-PS). Die Applikation entsprechend aktiver Verbindungen (Drug) sollte das physiologische Level wiederherstellen<sup>280</sup>.

Zielsetzung war es, eine Erniedrigung des Calcium-Levels um ca. 10 bis 20 % gegenüber unbehandelten Zellen zu erreichen. Diese Erniedrigung des im Verlauf der Alzheimer Erkrankung pathologisch erhöhten intrazellulären Calcium-Levels ist vollkommen ausreichend und würde wieder dem physiologischen Haushalt einer gesunden Zelle entsprechen. Eine weitere Absenkung des Calcium-Spiegels ist daher nicht wünschenswert (s. Abschnitt **C 3.2.**).

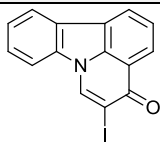
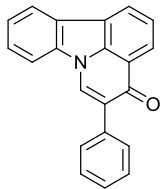
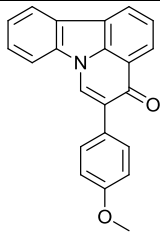
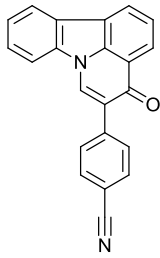
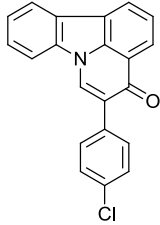
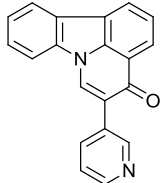
In einem zweiten Testsystem wurde das mitochondriale Membranpotential eine Stunde nach Inkubation von HEK 293-Zellen mit der zu testenden Substanz in einem sogenannten (Tetramethylrhodaminmethylester-) **TMRM-Assay**<sup>281-284</sup> untersucht. Das Membranpotential stellt ein Maß für die Funktionsfähigkeit und Aktivität der Mitochondrien dar. Hierbei wird die Intensität eines Fluoreszenz-Signals vermessen und mit DMSO als Negativkontrolle in Relation gesetzt. Als Referenzsubstanz bzw. Positivkontrolle dient Dimebon (s. Abschnitt **C 3.4.**)<sup>280</sup>.

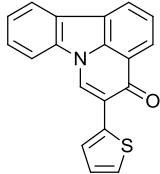
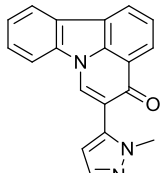
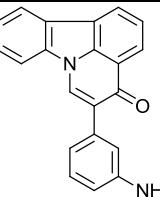
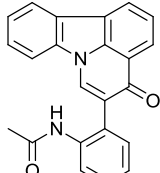
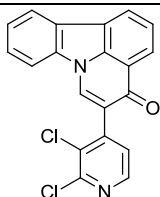
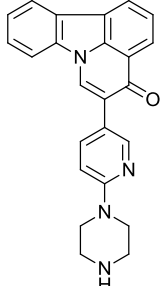
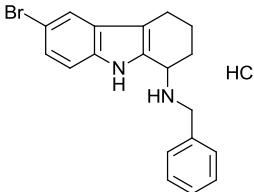
Eine weitere Testung diente der Untersuchung der **β-Amyloid-Level**. Hohe Konzentrationen des Amyloid-β-Proteins, welches schließlich neurotoxische Plaques bilden und zum Untergang von Synapsen führen kann, sind typisch für die Alzheimer Erkrankung (s. Abschnitt **A 2.**). Daher ist es bei der Entwicklung eines neuen Wirkstoffs von größtem Interesse, inwieweit die entsprechende Substanz in der Lage ist, diesen Parameter positiv zu beeinflussen, respektive das β-Amyloid-Level signifikant zu senken (s. Abschnitt **C 3.4.**).

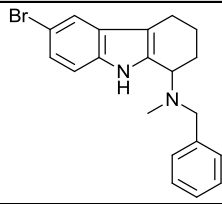
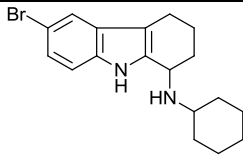
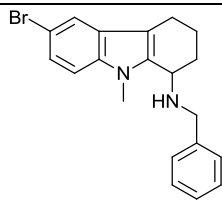
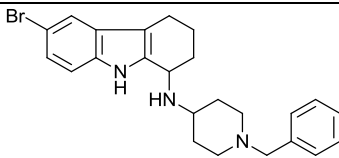
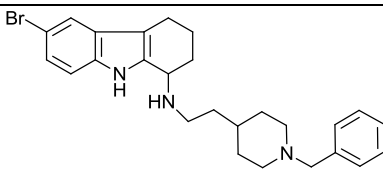
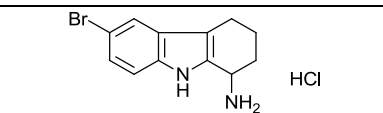
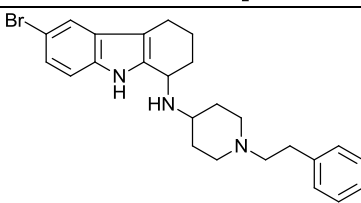
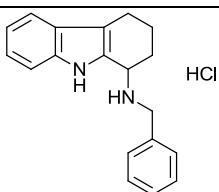
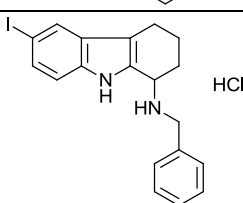
Für diese Testung wurden HEK 293-Zellen, welche sowohl verändertes Amyloid-Precursor-Protein APPsw<sup>285, 286</sup> als auch die Presenilin-Mutation PS1-M146L<sup>287</sup> koexprimieren, 16 Stunden mit der zu testenden Substanz behandelt und anschließend die Konzentration des Amyloid-β-Proteins vermessen<sup>280</sup>.

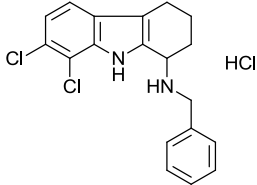
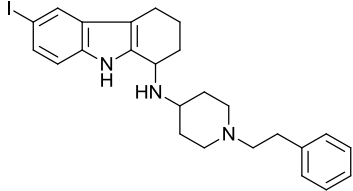
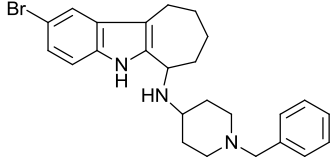
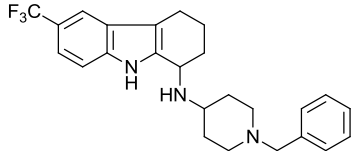
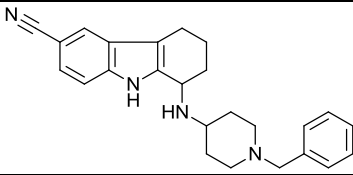
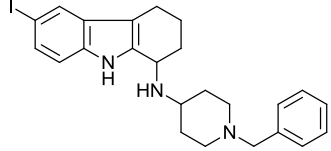
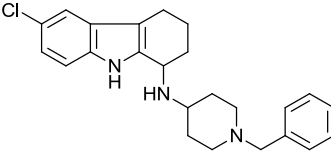
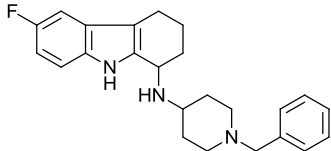
#### 4.1. Testergebnisse

In nachfolgender Tabelle sind die *Calcium*-Werte für alle getesteten Verbindungen aufgeführt. Es handelt sich um relative Daten bezogen auf DMSO-Blindprobe, angegeben in Prozent [%].

Verbindung	Strukturformel	Calcium-Level [%]
<b>Desaza-Canthinone</b>		
<b>49</b>		97.4
<b>165</b>		96.1
<b>166</b>		64.1
<b>167</b>		90.3
<b>168</b>		86.7
<b>169</b>		96.3

Verbindung	Strukturformel	Calcium-Level [%]
170		38.4
171		92.5
172		92.0
173		91.9
174		103.2
175		73.4
<b>Tetrahydrocarbazolamine</b>		
13		87.9

Verbindung	Strukturformel	Calcium-Level [%]
15		100.0
16		94.6
54		97.2
55		89.4
56		(toxisch)
57		99.7
58		85.6
176		99.1
177		91.3

Verbindung	Strukturformel	Calcium-Level [%]
178		101.1
180		87.1
182		96.3
188		76.3
190		89.9
194		84.0
195		83.2
196		83.4

In nachfolgender Tabelle sind sowohl die Ergebnisse des *TMRM*-Assays als auch die  $\beta$ -Amyloid-Level bezogen auf DMSO-Blindprobe angegeben, jeweils als relative Werte in Prozent [%]. Um einen Referenzwert für eine etwaige Steigerung des mitochondrialen Membranpotentials zu erhalten, wurde Dimebon ebenfalls vermessen.

Verbindung	mitochondriales Membranpotential [%]	$\beta$ -Amyloid-Level [%]
<b>Dimebon</b>	186.0	
<b>13</b>	144.4	91.0
<b>15</b>	72.4	81.5
<b>16</b>	99.8	77.9
<b>54</b>	102.4	89.1
<b>55</b>	233.5	53.0
<b>56</b>	(toxisch)	(toxisch)
<b>57</b>	156.3	50.6
<b>58</b>	192.9	44.9
<b>176</b>	121.9	105.0
<b>177</b>	144.4	90.1
<b>178</b>	104.9	110.0
<b>180</b>	172.6	52.3
<b>182</b>	164.6	51.4
<b>188</b>	221.4	42.6
<b>190</b>	263.6	27.3
<b>194</b>	210.0	54.2
<b>195</b>	186.2	32.7
<b>196</b>	200.4	29.5

## 4.2. Diskussion der Testergebnisse

Im *Calcium*-Assay wurde auch die Strukturklasse der Desaza-Canthinone untersucht. Hierbei wurden recht unterschiedliche Ergebnisse erhalten. Während sowohl die Grundstufe **49** als auch die Verbindungen **165**, **169** und **174** keine signifikanten Aktivitäten zeigten, konnte nach Behandlung der Zellen mit **167**, **168**, **171**, **172**, oder **173** eine Erniedrigung des cytosolischen Calcium-Levels im gewünschten Maße beobachtet werden. Noch deutlich aktiver waren **175**, **166** und insbesondere das 5-Thiophen-Derivat **170** (Abb. 135).

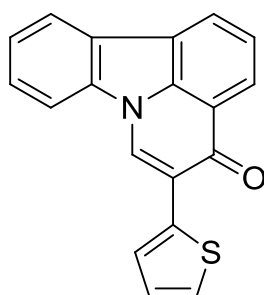


Abb. 135: 5-(Thiophen-2-yl)-4*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-4-on (**170**)

Die gezeigten Ergebnisse sind jedoch nur bedingt belastbar, da die untersuchten Substanzen aufgrund der Desaza-Canthinon-Grundstruktur eine ausgeprägte Eigenfluoreszenz besitzen und folglich die Auswertung der in einem FRET-basierten Testsystem erhaltenen Fluoreszenz-Daten erheblich stören können. In die weiteren Testungen wurden sie daher nicht mehr einbezogen.

In der Strukturklasse der Tetrahydrocarbazolamine gab es nur wenige nicht in dem gewünschten Maße aktive Verbindungen. Diese lassen jedoch auf recht eindeutige Struktur-Aktivitäts-Beziehungen schließen (Abb. 137). Da von den *N*<sup>1</sup>-benzylierten Analoga lediglich die an Ring C unsubstituierte Verbindung **176** sowie **178** mit seiner 7,8-Dichlor-Partialstruktur inaktiv sind, scheint eine Substitution an Position 6 essentiell zu sein.

Des Weiteren zeigt der beobachtete Aktivitätsverlust der am Pyrrol-Stickstoff bzw. an *N*<sup>1</sup>-methylierten Verbindungen **54** und **15** im Vergleich zur Leitstruktur **13**, dass beide genannten Positionen nicht zusätzlich alkyliert werden sollten.

Ebenso war nach einer Vergrößerung des Ringes A zum Siebenring keine signifikante Aktivität mehr zu beobachten.



Der *TMRM*-Assay stützt die oben abgeleiteten Struktur-Aktivitäts-Beziehungen. Die im Calcium-Assay aktiven Substanzen zeigen auch in dieser Testung positive Ergebnisse, respektive eine Steigerung des mitochondrialen Membranpotentials. Bei den nach eingehender Strukturoptimierung (s. **C 3.4.** und **C 3.6.**) erhaltenen Verbindungen **55**, **58**, **188**, **190**, **194**, **195**, und **196** waren sogar Steigerungen des Membranpotentials zu beobachten, die den Resultaten der Referenzsubstanz Dimebon teilweise deutlich überlegen waren.

Als mit Abstand aktivste Verbindung wurde **190** identifiziert (Abb. 136), welche eine Steigerung des mitochondrialen Membranpotentials von mehr als 160 % gegenüber DMSO-Blindprobe und mehr als 75 % gegenüber der Referenzsubstanz erreichte.

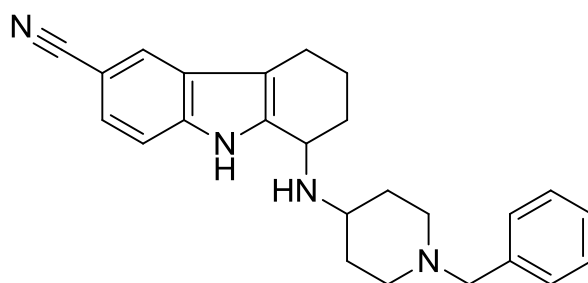


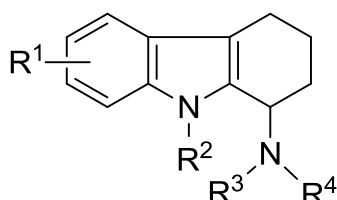
Abb. 136: Die im *TMRM*-Assay hoch aktive Verbindung **190**

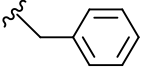
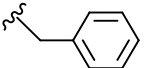
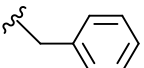
Wichtig für die Senkung des  $\beta$ -Amyloid-Levels ist zum einen die basische Seitenkette. Hier zeigen die Verbindungen mit *N*-(Phenethyl)piperidinamin-(**58**, **180**) bzw. *N*-Benzylpiperidinamin-Partialstruktur (**55**, **182**, **188**, **190**, **194**, **195**, **196**) die besten Ergebnisse und senken das  $\beta$ -Amyloid-Level ausnahmslos um mindestens 45 %. Die Leitstruktur **13** zeigt im Vergleich nur moderate Aktivität mit einer Erniedrigung von 9 % gegenüber DMSO-Blindprobe.

Zum anderen scheint der elektronegative Effekt des Substituenten an Position 6 des Tetrahydrocarbazols von entscheidender Bedeutung zu sein. Eine steigende Elektronegativität der Halogen-Substituenten von **194** über **55** und **195** bis hin zu **196** geht zugleich mit einer abnehmenden Konzentration des  $\beta$ -Amyloid-Proteins einher. Die höchste Aktivität hat dementsprechend das 6-Fluor-Analogon **196** aufzuweisen. Noch aktiver ist lediglich auch in diesem Assay das 6-Cyano-Analogon **190**, welches nicht nur einen negativ induktiven Effekt (-I) sondern zusätzlich auch einen negativ mesomeren Effekt (-M) besitzt. So ist diese Verbindung in der Lage, das Level des neurotoxischen  $\beta$ -Amyloids um über 72 % gegenüber DMSO-Blindprobe zu senken.

In Abb. 137 sind die Aktivitäten aller umfassend getesteten Tetrahydrocarbazolamine, sowohl des Calcium-, TMRM- als auch des  $\beta$ -Amyloid-Assays, zur Veranschaulichung noch einmal zusammengefasst. Aufgrund seiner Toxizität wird **56** nicht mehr aufgeführt, ebenso wie das Siebenring-Analogon **182**. Eine etwaige Aktivität wird in der Tabelle mit einer entsprechenden Anzahl an Plus-Zeichen (+) angezeigt. Je nach Stärke der Aktivität wurden im Calcium- und TMRM-Assay bis zu drei Plus, im Calcium-Assay bis zu zwei Plus vergeben. Die aktivsten Verbindungen sind grün bzw. dunkelgrün unterlegt. War ein signifikanter Aktivitätsverlust gegenüber der Leitsubstanz **13** zu beobachten bzw. keine Aktivität vorhanden, wird dies mit einem Minus-Zeichen (-) gekennzeichnet und zudem die für den angesprochenen Aktivitätsverlust verantwortlichen Reste blau unterlegt. Aufgrund der besseren Übersichtlichkeit wurden die Verbindungen nicht nach Substanznummern sondern entsprechend ihrer Substituenten sortiert.

Weitere Erläuterungen zu den Testergebnissen sowie der Ableitung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen sind auch schon in den Abschnitten **C 3.3.**, **C 3.4.** und **C 3.6.** beschrieben, da zwischenzeitliche Analysen der SAR richtungweisend für die weiteren Strukturvariationen waren.



Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Aktivität (Ca <sup>2+</sup> , A $\beta$ , TMRM)
<i>Leitsubstanz</i>					
<b>13</b>	6-Br	H		H	++
<i>Tetrahydrocarbazolamine</i>					
<b>176</b>	H	H		H	-
<b>178</b>	7-Cl, 8-Cl	H		H	-

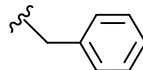
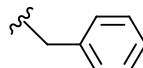
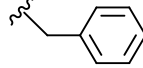
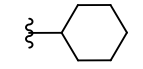
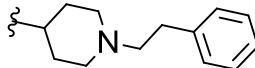
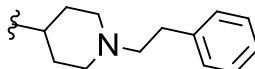
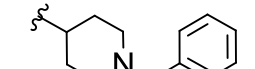
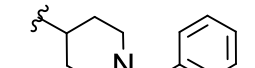
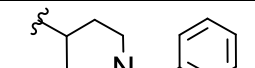
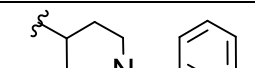
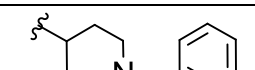
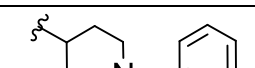
Verbindung	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Aktivität (Ca <sup>2+</sup> , A $\beta$ , TMRM)
<b>54</b>	6-Br	CH <sub>3</sub>		H	-
<b>15</b>	6-Br	H		CH <sub>3</sub>	-
<b>177</b>	6-I	H		H	++
<b>16</b>	6-Br	H		H	++
<b>57</b>	6-Br	H	H	H	+++
<b>58</b>	6-Br	H		H	++++
<b>180</b>	6-I	H		H	++++
<b>194</b>	6-I	H		H	++++++
<b>55</b>	6-Br	H		H	+++++
<b>195</b>	6-Cl	H		H	++++++
<b>196</b>	6-F	H		H	+++++++
<b>188</b>	6-CF <sub>3</sub>	H		H	++++++
<b>190</b>	6-CN	H		H	+++++++

Abb. 137: Abhängigkeit der Aktivität vom Substitutionsmuster

Anhand der gezeigten Ergebnisse wurde Verbindung **190** als aktivste Verbindung identifiziert. Sie ist nicht nur in der Lage, die intrazelluläre Calcium-Homöostase zu stabilisieren, sondern erniedrigt zudem die Konzentration des in der Pathologie der Alzheimer-Erkrankung äußerst relevanten  $\beta$ -Amyloid-Proteins um fast 75 % gegenüber DMSO-Blindprobe. Diese beiden Effekte alleine wären für einen zukünftigen Arzneistoff schon sehr interessant und möglicherweise ausreichend. Doch besitzt **190** des Weiteren auch die Fähigkeit, die Aktivität der Mitochondrien

noch sehr viel stärker zu erhöhen als die Referenzsubstanz Dimebon.

Mit diesen Eigenschaften kann **190** gleich an mehreren relevanten Stellen in pathologische Vorgänge regulierend eingreifen und besitzt damit durchaus das Potential, nicht nur die Alzheimer-Erkrankung positiv zu beeinflussen, sondern generell neurodegenerativen Erkrankungen und einem Untergang von Synapsen vorzubeugen<sup>288</sup>. Aufgrund seiner starken mitochondrialen Aktivität wäre auch eine Anwendung als Nootropikum durchaus denkbar.

## 5. Malstat-Testung

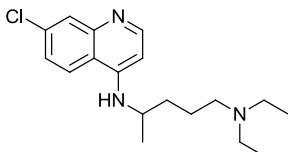
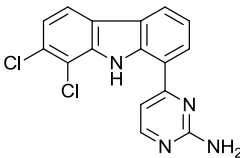
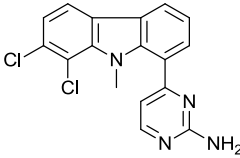
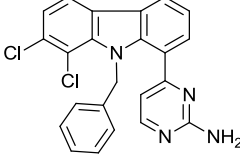
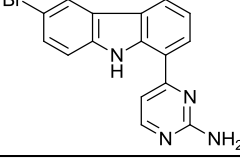
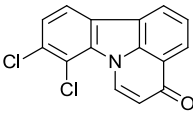
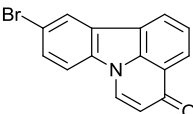
In der Literatur ist schon mehrfach beschrieben worden, dass Alkaloide aus der Familie der Annonaceen antiparasitäre Eigenschaften<sup>289</sup> besitzen, u. a. gegen *Leishmania sp.*<sup>290-294</sup>, *Trypanosoma cruzi*<sup>290, 294</sup> und *Plasmodium falciparum*<sup>295, 296</sup>. Wie auch schon in Abschnitt **A 1.1.2.** erwähnt, ist Annomontin (**2**) ein bekannter Inhaltsstoff dieser Pflanzenfamilie mit interessanter pharmakologischer Aktivität. Da in dieser Arbeit u. a. Desaza-Analoga von **2** synthetisiert wurden, wurde untersucht ob diese auch antiparasitäre Eigenschaften aufweisen.

In der Arbeitsgruppe von PD Dr. Gabriele Pradel am Institut für Molekulare Biotechnologie der RWTH Aachen wurden von Selina Kern einige der in dieser Arbeit synthetisierten Analoga des Annomontins in einem Malstat-Assay<sup>297</sup> an asexuellen Stadien von *Plasmodium falciparum* auf eine etwaige Aktivität untersucht. Wegen der sehr aufwändigen Versuchsdurchführung konnte bisher nur eine kleine Auswahl von Substanzen diesem Test unterzogen werden. Hierzu wurde der Parasitenstamm 3D7 verwendet, ein Klon des NF54-Wildtypstammes.

Weitere Details zu dieser Methode, zur praktischen Durchführung sowie weitere Malaria-Assays werden in Lit.<sup>297, 298, 299</sup> beschrieben.

### 5.1. Testergebnisse

In nachfolgender Tabelle sind die IC<sub>50</sub>-Werte der getesteten Verbindungen in Mikromol je Liter [μM] aufgeführt. Als Referenzsubstanz wurde das Antiprotozoikum Chloroquin eingesetzt. Nicht aktive Verbindungen werden durch Striche (-----) gekennzeichnet.

Verbindung	Strukturformel	IC <sub>50</sub> [μM]
<b>Referenzsubstanz</b>		
<b>Chloroquin</b>		0.03
<b>Analoga von Desaza-Annomontin</b>		
<b>34</b>		-----
<b>38</b>		-----
<b>39</b>		3.6
<b>130</b>		5.4
<b>Desaza-Canthinone</b>		
<b>163</b>		25.8
<b>164</b>		67.2

## 5.2. Diskussion der Testergebnisse

Sowohl **39** als auch **130** zeigen eine erhebliche antiparasitäre Aktivität und sind mit  $IC_{50}$ -Werten von 3.6  $\mu$ M bzw. 5.4  $\mu$ M, zusammen mit lediglich einer weiteren Substanz, die mit Abstand aktivsten aller bislang in der Arbeitsgruppe von PD Dr. Pradel getesteten Verbindungen unseres Arbeitskreises (Abb. 138).

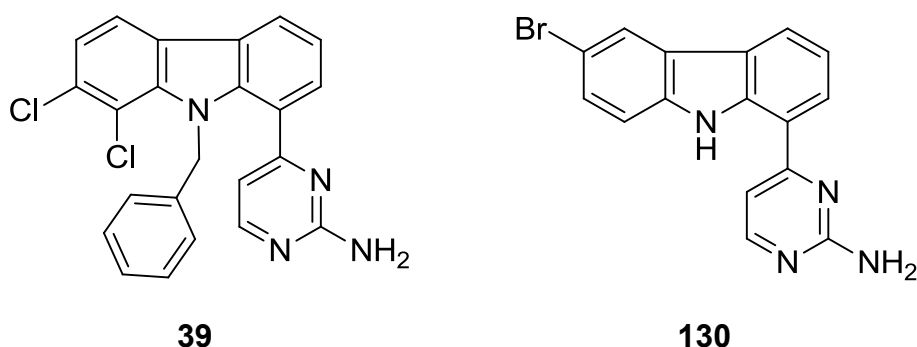


Abb. 138: Die aktivsten Verbindungen im Malstat-Assay

Interessanterweise sind bei **34** und **38** als weiteren Vertretern der Reihe der Desaza-Annomontin-Analoga keine Aktivitäten im Malstat-Assay zu beobachten. Da es sich bei Letzteren, wie auch bei **39**, jeweils um 7,8-Dichlor-Derivate handelt, welche sich lediglich durch ihre Substitution am Stickstoff in Position 9 unterscheiden, kann eine erste Struktur-Aktivitäts-Beziehung abgeleitet werden: Die Benzylierung des Pyrrol-Stickstoffs ist für die Aktivität essenziell. Da weder die unsubstituierte (**34**) noch die  $N^9$ -methylierte Verbindung (**38**) auch nur geringe inhibitorische Qualitäten aufzuweisen haben, kann davon ausgegangen werden, dass die Größe des Substituenten von Bedeutung ist und/oder seine Fähigkeit mit dem Target in hydrophobe Wechselwirkungen zu treten.

Verbindung **130** hingegen ist äußerst aktiv obwohl keine  $N^9$ -Benzylierung vorgenommen wurde, was darauf schließen lässt, dass auch eine geeignete Substitution an Ring C für die Aktivität von entscheidender Bedeutung ist.

Möglicher Wirkmechanismus könnte die Inhibition der *Plasmodium falciparum* CLK (*PfCLK*) sein. Die *PfCLKs* besitzen eine essenzielle Rolle im Blut-Stadium der Parasiten u. a. durch ihren Einfluss auf die Genregulation durch post-transkriptionale Modifikation von mRNA<sup>300</sup>. Eine signifikante und selektive Inhibition dieser Kinasen könnte daher eine neue Option zur Prophylaxe und Therapie der Malaria Erkrankung darstellen. Die beiden Substanzen **39** und **130** erreichen zwar in ihrer Wirkstärke

noch nicht annähernd die Referenzsubstanz Chloroquin, sind aber wegen ihres vermutlich neuen molekularen Wirkprinzips von großem Interesse.

Bei den ebenfalls an Ring C substituierten Desaza-Canthinonen **163** und **164** war auch eine antiparasitäre Aktivität zu beobachten, im Vergleich mit **39** und **130** jedoch in deutlich geringerem Maße. Im Gegensatz zu den Desaza-Annomotin-Analoga scheint hier die Dichlor-Substitution an Ring C überlegen zu sein, was möglicherweise auf ein anderes Target schließen lässt.

Weiterführende Untersuchungen der aktiven Substanzen werden derzeit in der Arbeitsgruppe von PD Dr. Pradel sowohl in einem Gametozyten-Toxizitäts-Assay<sup>298</sup> als auch in einem Exflagellations-Inhibitions-Assay<sup>301</sup> durchgeführt.



## E Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit wurde thematisch in zwei Abschnitte unterschiedlicher Zielsetzung unterteilt.

Im ersten Abschnitt sollten neue Analoga von Desaza-Annomontin (**1**, Abb. 139) als potentielle Kinase-Inhibitoren synthetisiert werden. Zum einen durch Kombination mit Strukturmerkmalen des Bauerin C (**9**, Abb. 139), einem Naturstoff, dessen biologische Aktivität auf diesem Gebiet bereits mehrfach beschrieben wurde. Zum anderen durch gänzlich neuartige Substitutionsmuster, insbesondere an Ring C. Als weitere Leitstruktur diente Desaza-Canthin-4-on (**48**).

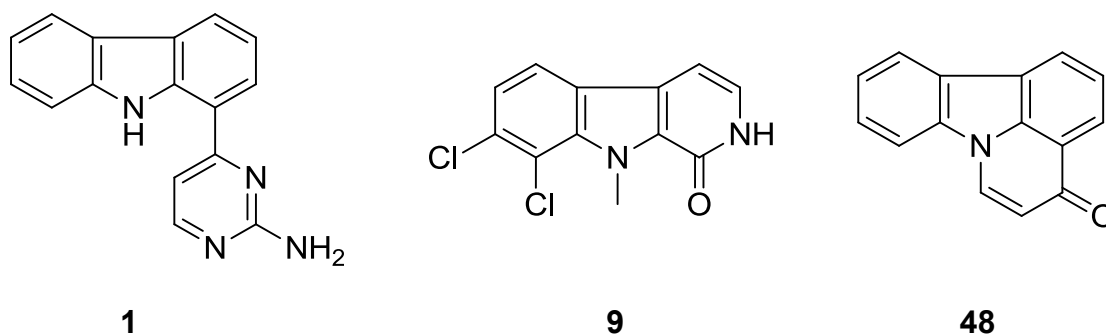


Abb. 139: Desaza-Annomontin (**1**), Bauerin C (**9**) und Desaza-Canthin-4-on (**48**)

Des Weiteren sollte, ausgehend von der Carbazol-Grundstruktur, die Erweiterung zu einem Tetracyclus erfolgen, um divers substituierte Desaza-Canthinon-Analoga zu erhalten. Den in diesem Abschnitt synthetisierten Verbindungen ist die voll aromatisierte Carbazol-Grundstruktur gemein.

Der zweite Abschnitt beschäftigte sich mit der Synthese, Testung und Strukturoptimierung von Analoga der durch *random screening* identifizierten Leitstruktur **13** als potentielle Therapeutika der Alzheimer Erkrankung (Abb 140).

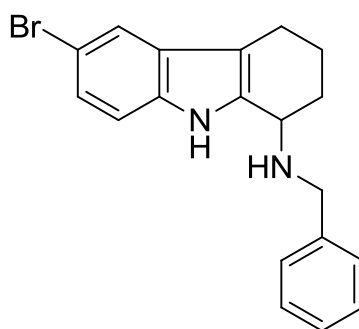


Abb 140: *N*<sup>1</sup>-Benzyl-6-brom-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-amin (**13**)

Entsprechend den zeitnah erhaltenen Ergebnissen der biologischen Prüfungen durch die Arbeitsgruppe von Prof. Herms am *Zentrum für Neuropathologie und Prionforschung* sollte die Synthesestrategie stetig angepasst werden, um schließlich zu einer optimierten Zielstruktur zu gelangen. Den in diesem Abschnitt synthetisierten Verbindungen ist die Tetrahydrocarbazolamin-Grundstruktur gemein.

## 1. Synthesen

Der Aufbau der in beiden Abschnitten synthetisierten Verbindungen erfolgte ausgehend von Tetrahydrocarbazol-1-onen, welche je nach Bedarf an Ring C bereits das gewünschte Substitutionsmuster besaßen. Diese wurden in einer Japp-Klingemann-Reaktion mit anschließender Fischer-Cyclisierung aus den entsprechend substituierten Anilinen hergestellt (Abb. 141).

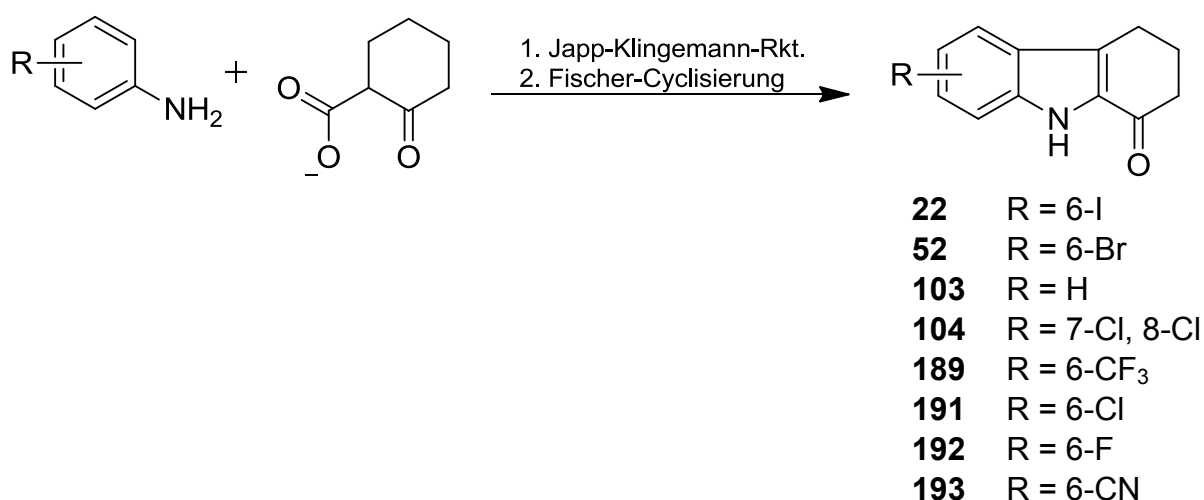


Abb. 141: Synthese der Tetrahydrocarbazol-1-one

### Projekt 1:

#### Synthese an Ring C substituierter Desaza-Annemontin-Analoga

Um den Aminopyrimidin-Rest der Zielstruktur in Anlehnung an die Arbeiten von Puzik<sup>106</sup> und Ströcke<sup>42</sup> aufbauen zu können, musste zunächst eine neue Synthese zur Darstellung der hierzu benötigten 1-Acetylcarbazole entwickelt werden, welche auch Halogen-Substitutionen an Ring C zulässt.

Dies war schließlich ausgehend von den entsprechenden Tetrahydrocarbazol-1-onen durch nucleophile Addition von 1-lithiiertem Ethylvinylether an die Carbonylfunktion möglich. Aus den Additionsprodukten wurden durch saure Aufarbeitung die  $\alpha$ -Hydroxyketone erhalten, welche anschließend in einem Gemisch von Eisessig und Schwefelsäure dehydratisiert und weiter zu den benötigten 1-Acetylcarbazolen aromatisiert werden konnten (Abb. 142)<sup>158</sup>.

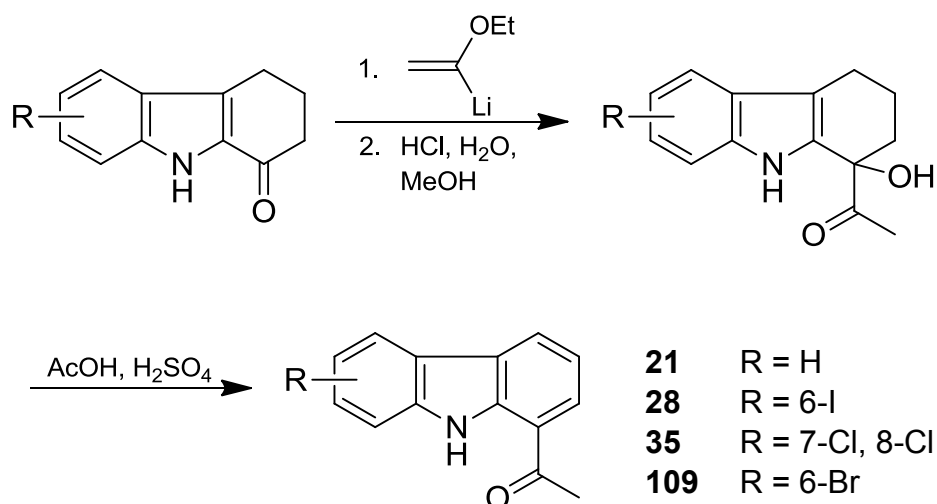


Abb. 142: Neu entwickelter Syntheseweg zu 1-Acetylcarbazolen

Im folgenden Schritt wurde der Pyrrol-Stickstoff alkyliert oder mit einer 2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl (SEM)-Schutzgruppe versehen, bevor durch Umsetzung mit Bredericks Reagenz und Guanidiniumcarbonat sowie ggf. anschließender Entschützung des Pyrrol-Stickstoffs mittels wässriger Flusssäure die entsprechenden 1-(2-Aminopyrimidin-3-yl)carbazole erhalten wurden (Abb. 143).

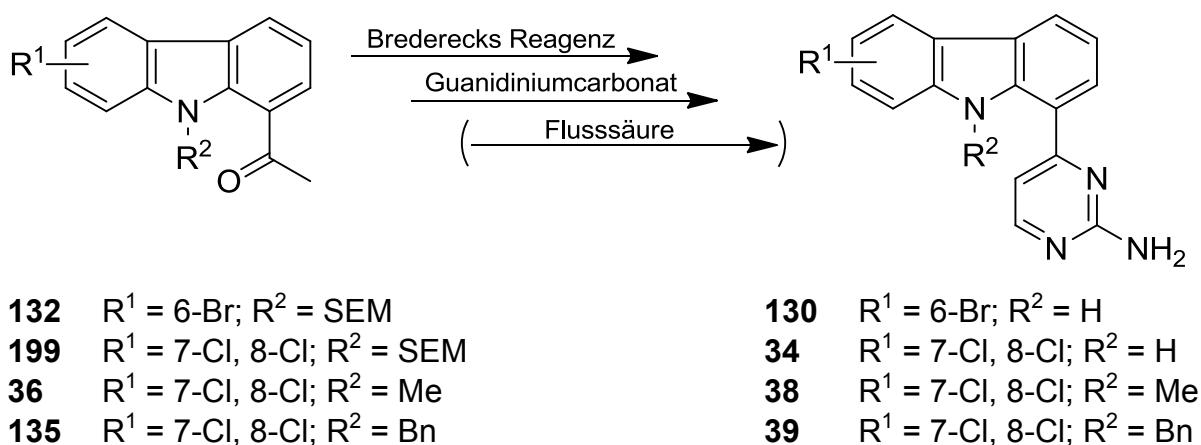


Abb. 143: Synthese von 1-(Aminopyrimidin-3-yl)carbazolen

## Variationen in Position 1

Nachdem, wie oben beschrieben, zunächst Desaza-Annomontin-Analoga mit neuen Substitutionsmustern an Ring B und C hergestellt worden waren, wurde nun die Position 1 mit neuen Variationen von Aryl- und Heteroaryl-Resten versehen.

Um einen Pyridin- bzw. Pyrimidin-Rest einzuführen, wurde 1-Bromcarbazol einem Brom-Lithium-Austausch unterzogen. Das erhaltene 1,9-dimetallierte Carbazol konnte anschließend mit Pyridin bzw. Pyrimidin in einer nucleophilen Addition gefolgt von Rearomatisierung zu den gewünschten Produkten umgesetzt werden (Abb. 144).

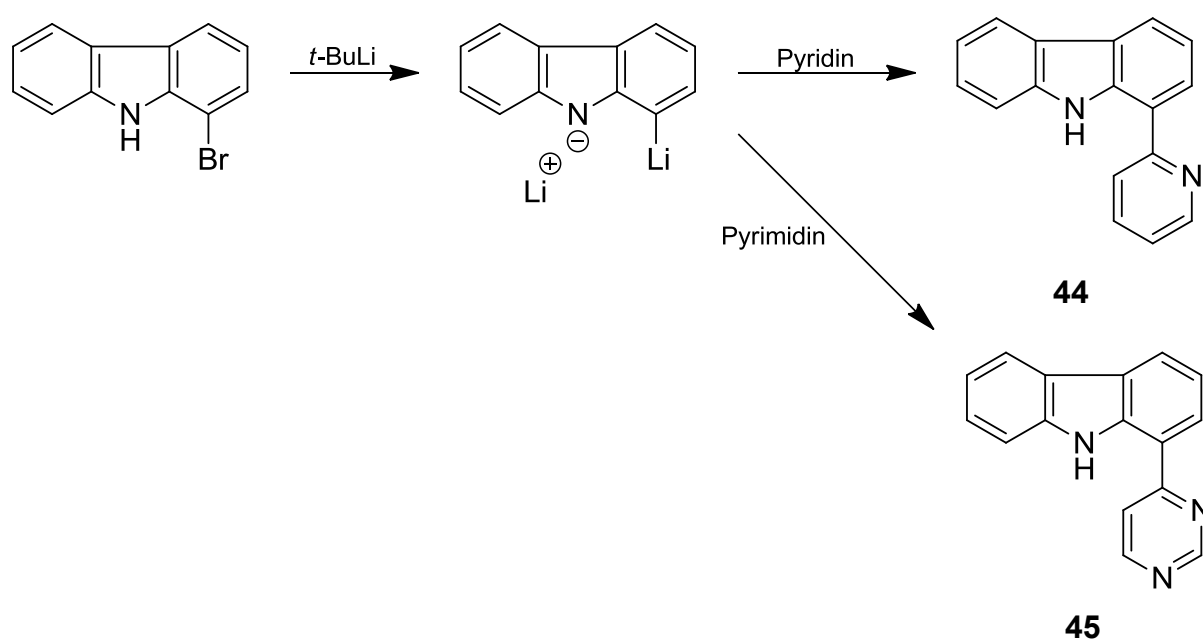


Abb. 144: Synthese von **44** und **45**

Um zu weiteren Variationen an Position 1 zu gelangen, wurden mikrowellen-unterstützte Suzuki-Kupplungen durchgeführt. Wie in obiger Synthese diente auch hier 1-Bromcarbazol als Edukt, welches mit diversen Aryl- und Heteroaryl-boronsäuren bzw. -boronsäurepinacolestern zu den gewünschten Produkten umgesetzt werden konnte (Abb. 145).

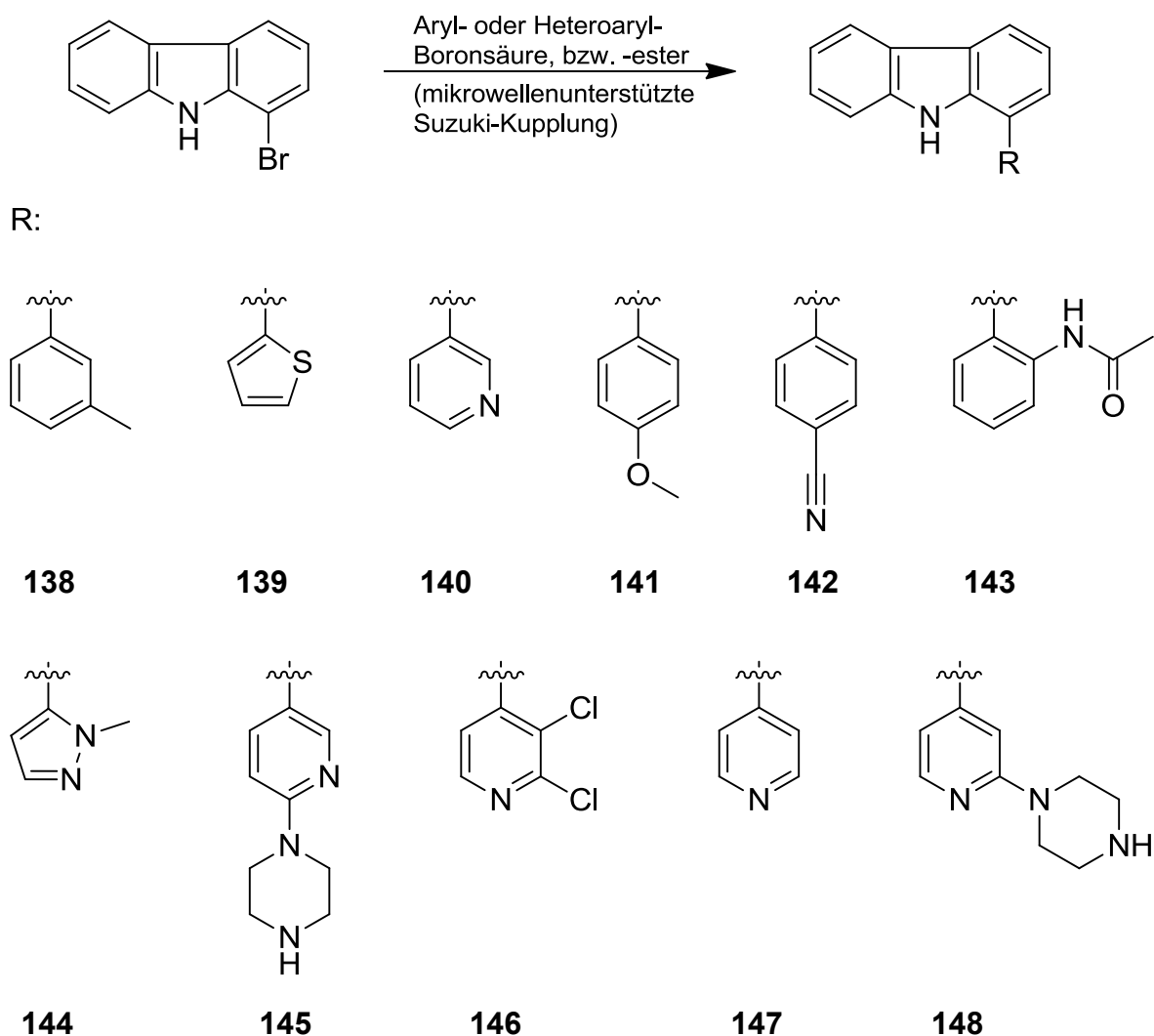


Abb. 145: Synthese 1-substituierter Carbazole mittels Suzuki-Kupplung

Hierbei wurde zudem ein neuer Syntheseweg zu pentacyclischen anellierten Pyridocarbazolen entdeckt. Ausgehend von 1-Bromcarbazol konnte mit 2-Formylphenylboronsäure sowie seinem Thiophen-Analogen gezeigt werden, dass unter Mikrowellenbedingungen anschließend an die Suzuki-Kupplung ein spontaner Ringschluss zum Pentacyclus stattfindet. Als Produkte erhält man in äquimolaren Ausbeuten sowohl das oxidierte Lactam-Produkt als auch seine reduzierte Form (Abb. 146). Dies lässt auf eine Disproportionierung des initial gebildeten Cyclisierungsproduktes schließen.

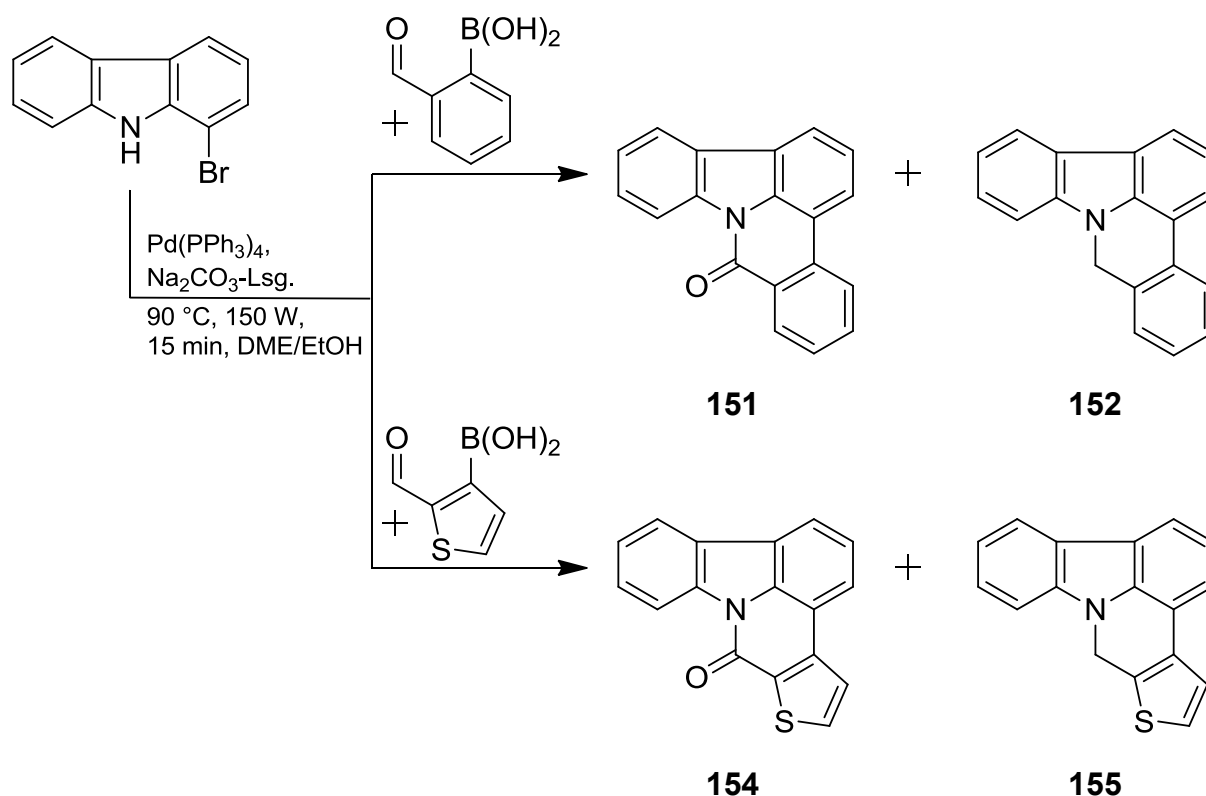


Abb. 146: Neuer Syntheseweg zu anellierten Pyridocarbazolen

### Synthese substituierter Desaza-Canthin-4-one

Von Strödke<sup>42</sup> wurde die Darstellung von Desaza-Canthin-4-on durch Erhitzen von 1-Acetylcarbazol mit Bredericks Reagenz beschrieben. Auf diese Weise wurden in der vorliegenden Arbeit einige Desaza-Canthinone mit unterschiedlichen Substitutionsmustern hergestellt. Mit Hilfe der in Abb. 142 gezeigten, neu entwickelten Synthese, konnten an Ring C substituierte 1-Acetylcarbazole erhalten werden, welche nun mit Bredericks Reagenz zu den gewünschten Produkten umgesetzt wurden (Abb. 147). **163** stellt ein Hybrid aus den Canthin-4-on-Alkaloiden und dem Oxo- $\beta$ -carbolin-Alkaloid Bauerin C (**9**) dar.

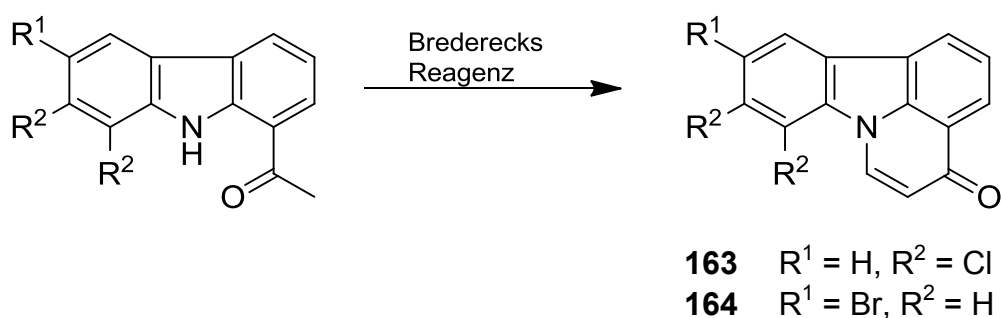


Abb. 147: Synthese Ring C-substituierter Desaza-Canthinone

Um des Weiteren Substituenten an Position 5 von Desaza-Canthin-4-on (**48**) einzuführen, wurde die entsprechende Position zunächst mit *N*-Iodsaccharin iodiert und damit für Kupplungs-Reaktionen zugänglich gemacht. Nun war es möglich mittels mikrowellenunterstützter Suzuki-Kupplungen zu neuen 5-Aryl- bzw. Heteroaryl-Desaza-Canthinonen zu gelangen (Abb. 148).

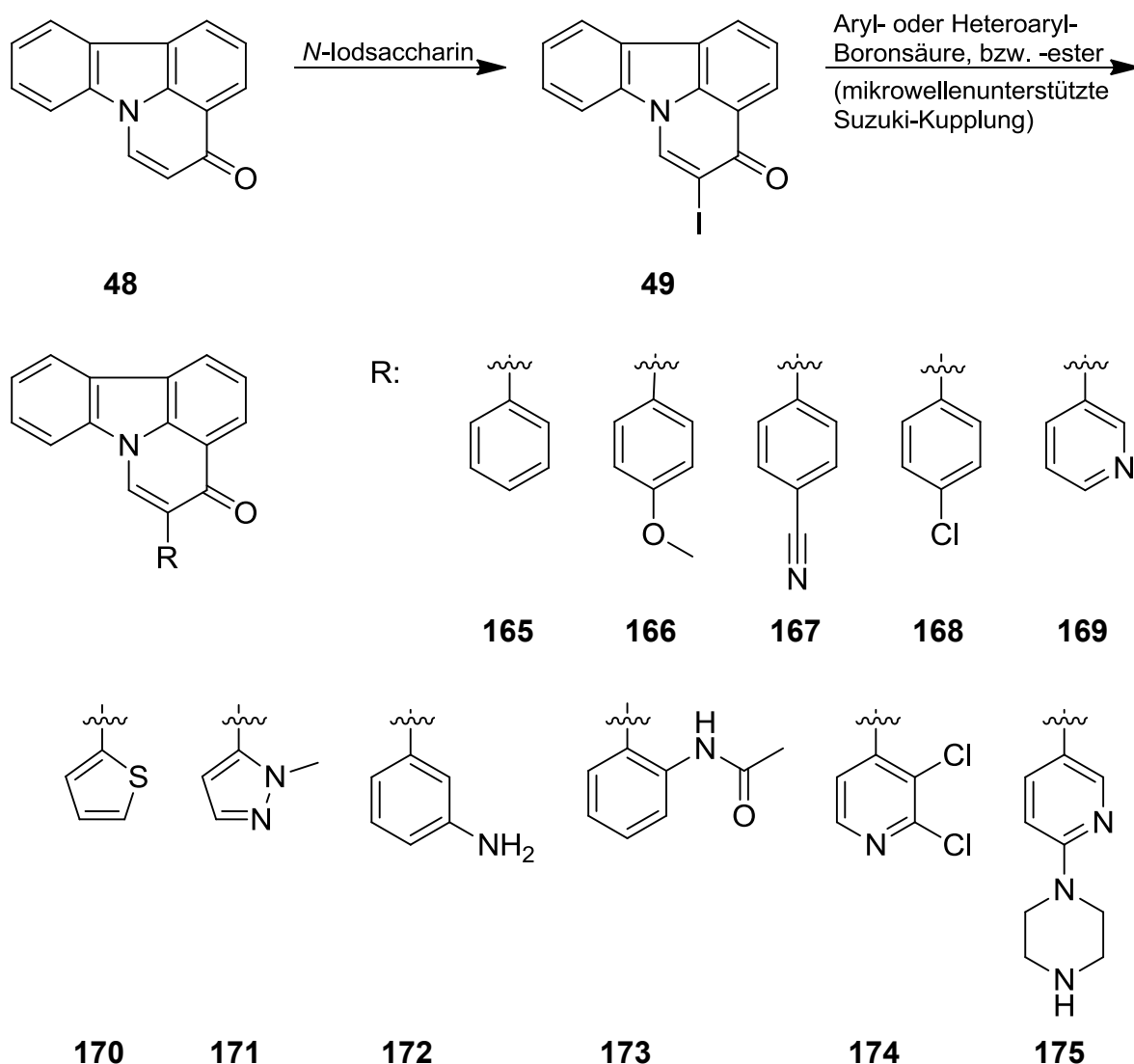


Abb. 148: Synthese 5-substituierter Desaza-Canthin-4-one

## Projekt 2:

### Synthese an Ring C substituierter *N*<sup>1</sup>-Benzyltetrahydrocarbazol-1-amine

Ausgehend von einigen oben beschriebenen Tetrahydrocarbazol-1-onen wurden Analoga der in einem *random screening* entdeckten Leitstruktur **13** mit verändertem

Substitutionsmuster an Ring C mittels indirekter reduktiver Aminierung mit Benzylamin unter Magnesiumperchlorat-Katalyse und Reduktion mit Natriumborhydrid hergestellt. Durch anschließende Einleitung von Chlorwasserstoff in eine Diethylether-Lösung des jeweiligen Produktes konnten die Hydrochloride der entsprechenden Verbindungen erhalten werden (Abb. 149).

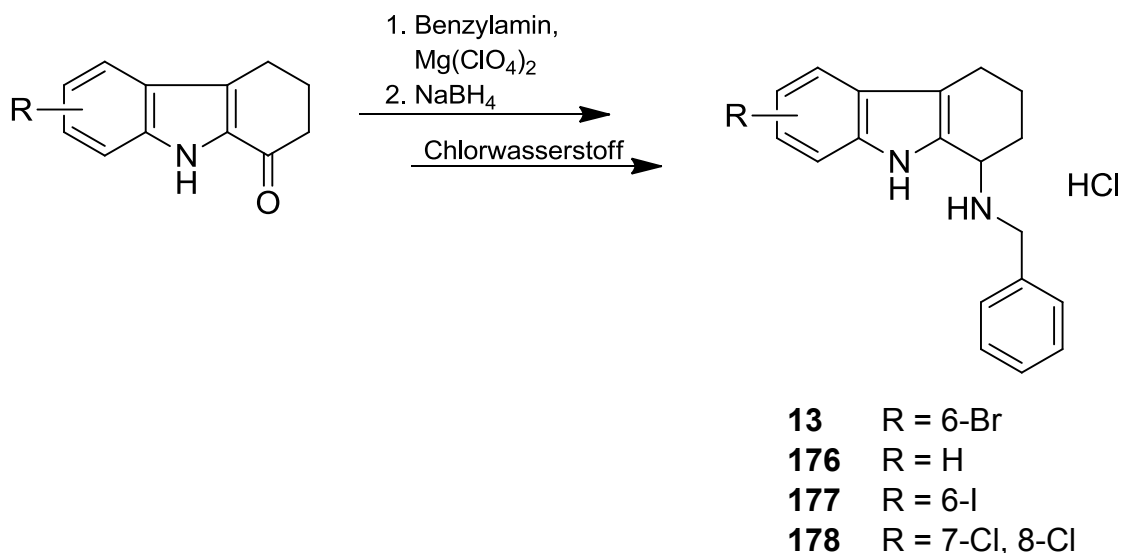


Abb. 149: Synthese an Ring C substituierter Analoga der Leitstruktur **13**

### N-Methylierte Analoga

Um N-alkylierte Analoga der Leitstruktur **13** herzustellen, wurde zum einen der Pyrrol-Stickstoff von 6-Bromtetrahydrocarbazol-1-on (**52**) mit Natriumhydrid deprotoniert und anschließend mit Methyljodid zum entsprechenden N-Methyl-Derivat **53** umgesetzt, bevor anschließend durch reduktive Aminierung, in gleicher Weise wie oben bereits beschrieben, **54** erhalten werden konnte (Abb. 150).

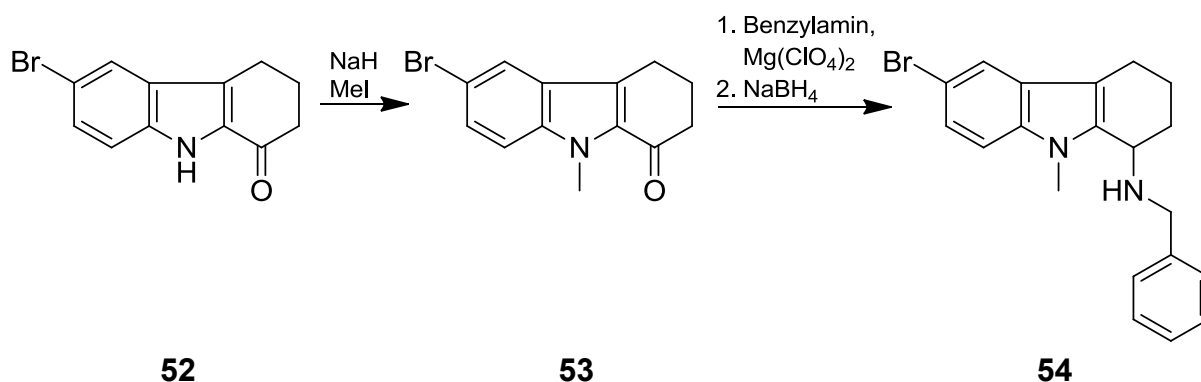


Abb. 150: Synthese des N-Methyl-Derivates **54**



Zum anderen wurde das sekundäre aliphatische Amin der basischen Seitenkette in Gegenwart der Hilfsbase Diisopropylethylamin ebenfalls mit Methyljodid umgesetzt, um zu dem *N*<sup>1</sup>-methylierten-Analogon **15** zu gelangen (Abb. 151).

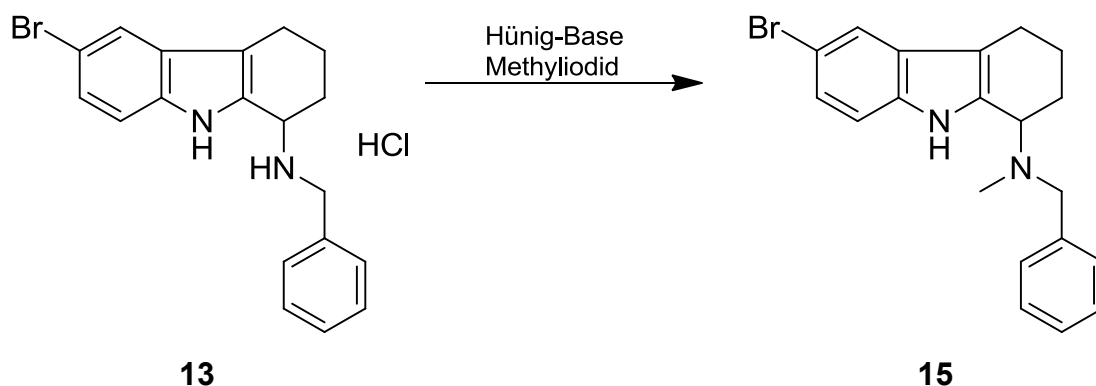


Abb. 151: Synthese des *N*<sup>1</sup>-methylierten-Analogons **15**

### Variation der basischen Seitenkette

Die Einführung neuer basischer Seitenketten an Stelle des Benzylamino-Restes der Leitstruktur **13** gelang ausgehend von **52** durch unterschiedliche Methoden der reduktiven Aminierung mit diversen Aminen unter Verwendung komplexer Hydride als Reduktionsmittel. Auf diese Weise konnten die in Abb. 152 dargestellten Verbindungen synthetisiert werden.

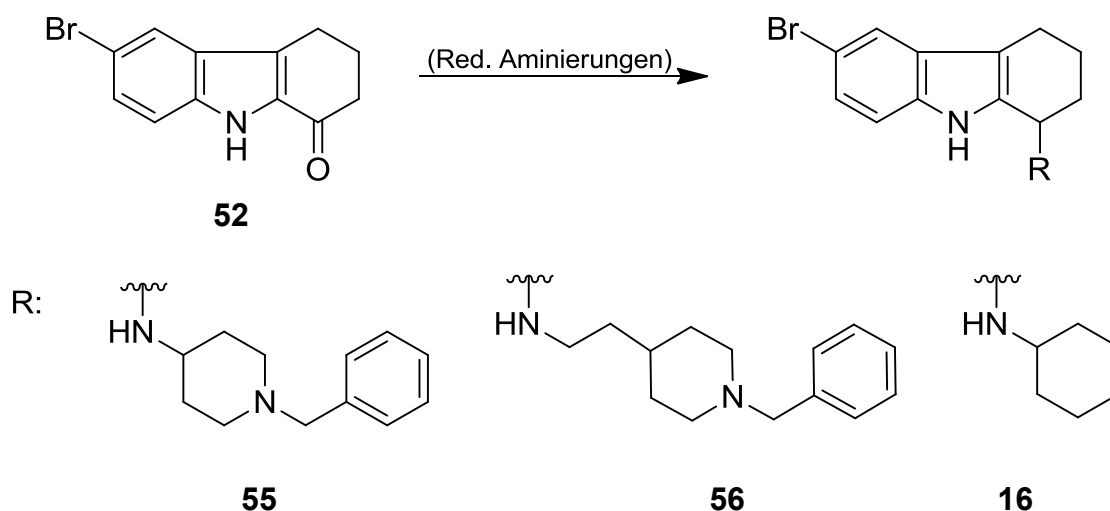


Abb. 152: Synthese weiterer Analoga von **13**

Um Analoga mit (Phenethyl)piperidinamin-Partialstruktur erhalten zu können, wurden **52** und **22** zunächst mit Ammoniumacetat und Natriumcyanborhydrid einer direkten

reduktiven Aminierung unterzogen. Die hierdurch erhaltenen primären Tetrahydrocarbazol-1-amine wurden in Form ihrer Hydrochloride ausgefällt und einer weiteren reduktiven Aminierung mit *N*-(Phenethyl)-4-piperidon zu **58** bzw. **180** unterzogen (Abb. 153).

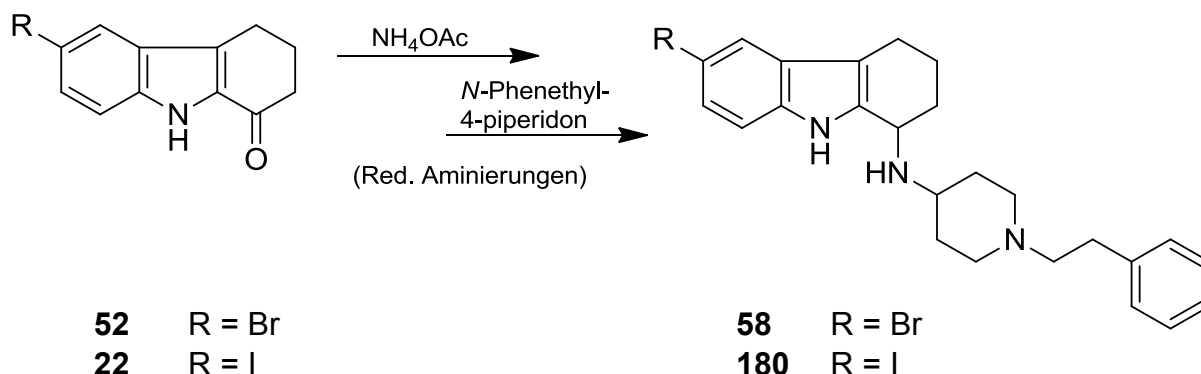


Abb. 153: Synthese von Analoga mit (Phenethyl)piperidinamin-Partialstruktur

### Variation der Ringgröße des Ringes A

Um die Auswirkung einer veränderten Ringgröße des nicht aromatischen Ringes A auf die biologische Aktivität zu untersuchen, wurde zunächst das entsprechende Fünf- (**59**) bzw. Siebenring-Analogon (**61**) von 6-Bromtetrahydrocarbazol-1-on (**52**, Abb. 152) synthetisiert. Während im Folgenden durch reduktive Aminierung das Fünfring-Analogon (**183**) der bis dahin aktivsten Verbindung **55** nicht zugänglich war, konnte das Siebenring-Analogon (**182**) dargestellt werden (Abb. 154).

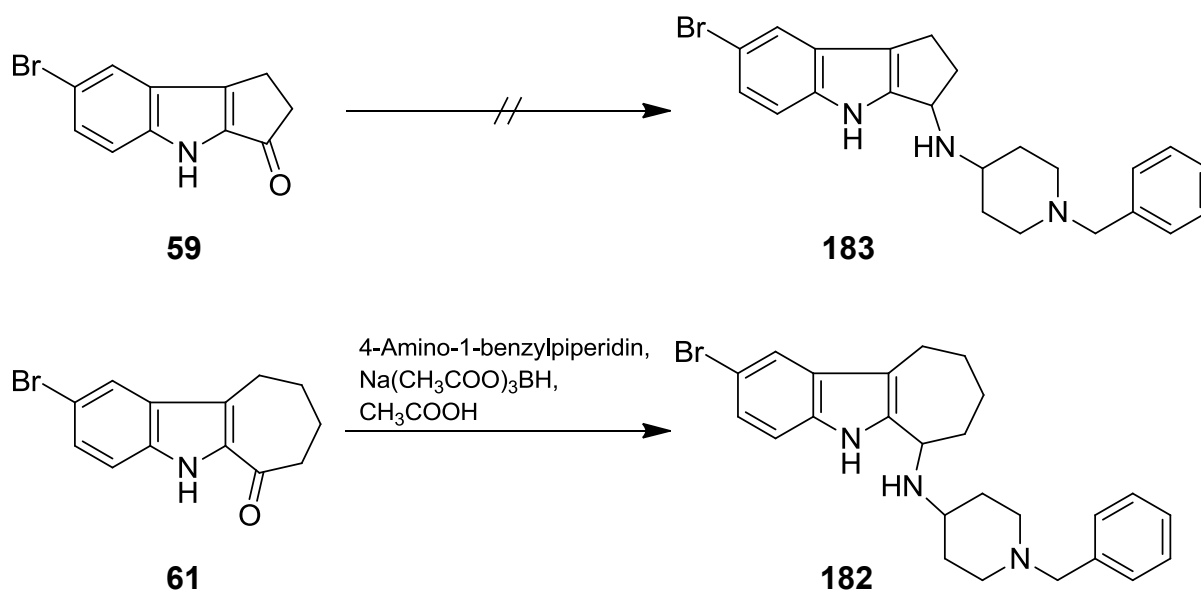


Abb. 154: Variation der Ringgröße des Ringes A

## Variation der Position 6

Als bis dahin in der biologischen Testung aktivste Substanz wurde **55** (s. Abb. 152) identifiziert. Abschließend wurde deshalb C-6 als letzte Position unter Erhalt der hieraus abgeleiteten ( $\pm$ )-*N*<sup>1</sup>-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-amin-Grundstruktur optimiert. Dazu wurden als Substituenten Iod, Chlor und Fluor eingeführt, um die Reihe der Halogene zu vervollständigen, sowie eine Trifluormethyl- bzw. Cyanogruppe (Abb. 155). Die Synthese der benötigten Tetrahydrocarbazol-1-one ist in Abb. 141 gezeigt.

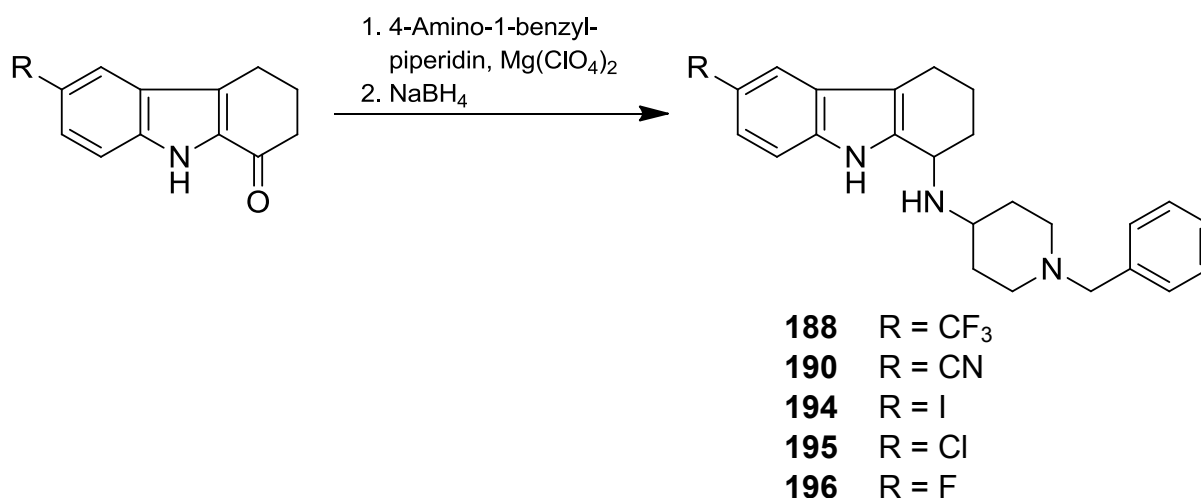


Abb. 155: Variation der Position 6

## 2. Biologische Testung

Im Agar-Diffusions-Test war vorwiegend in der Strukturklasse der Tetrahydrocarbazolamine (**203**, Abb. 156) ein mäßiger bis starker antimikrobieller Effekt zu beobachten, welcher jedoch durch Methylierung des Pyrrol-Stickstoffes oder der sekundären aliphatischen Aminogruppe der basischen Seitenkette nahezu komplett verloren geht. Die Einführung eines (Piperazinyl)pyridin-Substituenten (**204**, Abb. 156) hingegen korrelierte stets mit einer Zunahme der antimikrobiellen Aktivität, unabhängig von der Klasse der Grundstruktur. Dies war sowohl bei den ansonsten recht inaktiven vollaromatischen Carbazolen zu beobachten als auch bei den Desaza-Canthinonen. Bei Letzteren steigerten v. a. Halogen-Substituenten an Ring C die Aktivität deutlich. Zusammenfassend wurde keine neue Verbindung mit spektakulärer antimikrobieller Aktivität gefunden.

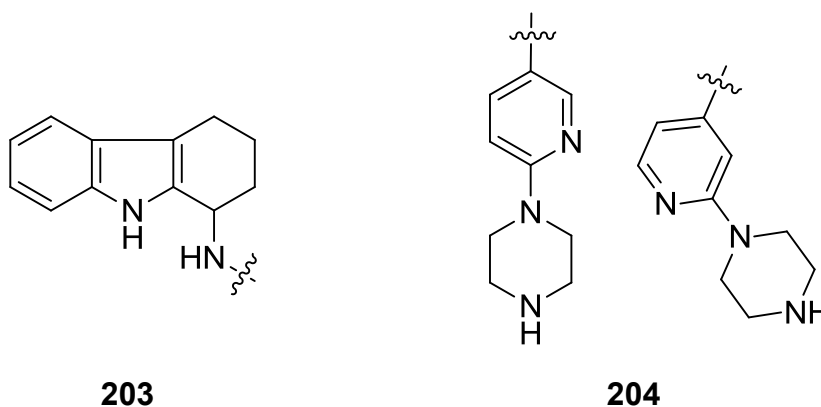


Abb. 156: Tetrahydrocarbazolamin (**203**)- und (Piperazinyl)pyridin (**204**)-  
Partialstrukturen

Im MTT-Test zeigte keine der im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Verbindungen eine signifikante Zytotoxizität. Jedoch fiel eine Parallele zum Agar-Diffusions-Test auf: Sowohl die Tetrahydrocarbazolamine (Abb. 156) als auch Verbindungen mit einem (Piperazinyl)pyridin-Rest (Abb. 156) waren aktiver bzw. zeigten niedrigere  $IC_{50}$ -Werte als Substanzen ohne eines dieser beiden Strukturmerkmale.

Im Arbeitskreis von Prof. Dr. Knapp am *Structural Genomics Consortium* (SGC) der *University of Oxford* wurden ausgewählte Verbindungen in einem Hochdurchsatz-Screening auf ihre inhibitorische Aktivität gegenüber diversen Proteinkinasen untersucht.

Bis zur Fertigstellung dieser Arbeit wurden leider nur wenige Ergebnisse insbesondere bezüglich der in Abschnitt **A 1.1.** vorgestellten Kinasen erhalten. Trotz der unzureichenden Datenlage konnte **130** jedoch bereits als hochaffiner Inhibitor der für die Therapie diverser Krebserkrankungen relevanten PIM-Kinasen-Familie identifiziert werden (Abb. 157).

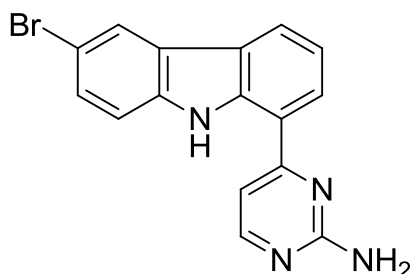


Abb. 157: **130**, ein Inhibitor der PIM-1 und PIM-2 Kinasen

Im Arbeitskreis von Prof. Dr. Herms am *Zentrum für Neuropathologie und Prionforschung (ZNP)* wurden alle Tetrahydrocarbazolamine in einem Calcium-Assay, einem TMRM-Assay, sowie einem  $\beta$ -Amyloid-Test auf ihre biologische Aktivität hinsichtlich einer möglichen Anwendung in der Therapie von Morbus Alzheimer untersucht.

Die im Calcium-Assay ebenfalls getesteten, dort teilweise sehr aktiven Desaza-Canthinone wurden aufgrund ihrer störenden Eigenfluoreszenz bei den weiteren Testungen nicht mehr berücksichtigt.

Durch schrittweise Optimierung des Substitutionsmusters der Tetrahydrocarbazol-Grundstruktur anhand jeweils aktueller biologischer Testergebnisse konnten einige hoch aktive Verbindungen synthetisiert werden. Die Verbindung **190** (Abb. 158) zeigte insgesamt die besten Ergebnisse und ist in der Lage, das mitochondriale Membranpotential im TMRM-Assay um mehr als 160 % gegenüber DMSO-Blindprobe und damit um mehr als 75 % im Vergleich zur Referenzsubstanz Dimebon zu steigern. Zugleich senkt diese Verbindung das ebenfalls untersuchte  $\beta$ -Amyloid-Level um über 72 % gegenüber DMSO-Blindprobe. Sehr positiv ist auch, dass diese Verbindung im Gegensatz zu einigen ebenfalls aktiven Analoga keine messbare Zytotoxizität aufweist. Diese Substanz wird derzeit in Tierversuchen weiter untersucht.

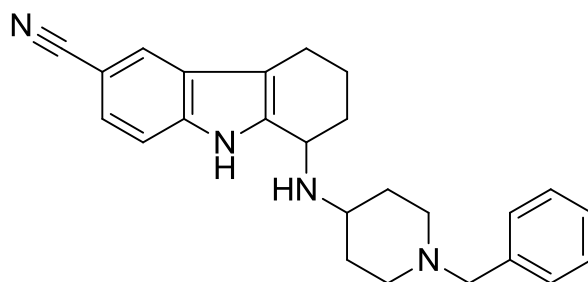
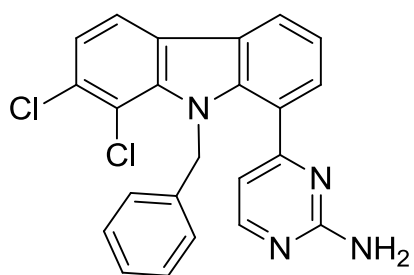


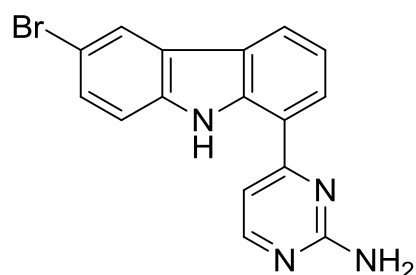
Abb. 158: **190**, eine optimierte und hoch aktive Verbindung

In der Arbeitsgruppe von PD Dr. Pradel am Institut für Molekulare Biotechnologie der RWTH Aachen wurden einige der in dieser Arbeit synthetisierten Analoga von Desaza-Annomontin in einem Malstat-Assay<sup>297</sup> an asexuellen Stadien von *Plasmodium falciparum* auf eine etwaige Aktivität untersucht.

Hierbei waren sowohl für **39** als auch für **130** (Abb. 159) signifikante antiparasitäre Eigenschaften zu beobachten.



**39**



**130**

Abb. 159: Die aktivsten Verbindungen im Malstat-Assay (**39** und **130**)

## **F Experimenteller Teil**

### **1. Geräte und Parameter**

#### **1.1. Schmelzpunkt**

Die Bestimmung der Schmelzpunkte erfolgte mittels eines Büchi B-540 Apparates (Büchi, Flawil, Schweiz). Die Werte wurden nicht korrigiert.

#### **1.2. Elementaranalyse**

Die Bestimmung der elementaren Zusammensetzung der Elemente erfolgte an den Geräten CHN-Rapid (Heraeus, Hanau, Deutschland) und Vario EL (Elementar, Hanau, Deutschland).

#### **1.3. NMR-Spektroskopie**

Die NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern Jeol GSX 400 ( $^1\text{H}$ -NMR: 400 MHz,  $^{13}\text{C}$ -NMR: 100 MHz) oder Jeol JNM-RGX 500 ( $^1\text{H}$ -NMR: 500 MHz,  $^{13}\text{C}$ -NMR: 125 MHz) aufgenommen (Jeol, Peabody, USA). Diese Kernresonanzspektrometer kamen auch bei DEPT-, HH-COSY-, CH-COSY-, HMQC- und HMBC-Spektren zum Einsatz.

Die angegebenen Zahlenwerte beziehen sich auf die  $\delta$ -Skala mit Tetramethylsilan (TMS) als internen Standard ( $\delta = 0.00$ ). Die chemischen Verschiebungen ( $\delta$ ) werden in ppm, die Kopplungskonstanten ( $J$ ) in Hz angegeben. Als Lösungsmittel wurden  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$  und  $\text{CF}_3\text{COOD}$  verwendet.

#### **1.4. IR-Spektroskopie**

Feststoffe wurden als KBr-Presslinge, ölige oder harzige Substanzen als Film zwischen NaCl-Fenstern vermessen. Hierzu wurden die IR-Spektrometer Perkin-Elmer FT-IR Paragon 1000 (PerkinElmer, Waltham, USA) oder Jasco FT-IR 410 (Jasco, Easton, USA) verwendet.

### **1.5. Massenspektrometrie**

Die Massenspektren wurden mit dem Massenspektrometer Hewlett Packard 5989A aufgenommen. Elektronenstoss-Ionisation (EI) bei 70 eV Anregungsenergie und Chemische-Ionisation (CI) mit Methan als Reaktandgas.

Die hoch auflösenden Massenspektren (HRMS) wurden mit Elektronenstoss-Ionisation (EI) an einem Jeol JMS GCmate II (Jeol, Peabody, USA) bestimmt.

### **1.6. GC-MS-Analytik**

Die GC-MS-Analytik erfolgte mit einem Varian GC 3800 System gekoppelt mit einem Ion Trap Saturn MS-Detektor (Varian, Darmstadt, Deutschland). Die Reaktionskontrolle erfolgte mit einem Shimadzu GC 17-A System mit GCMS OP-5000 (Shimadzu, Kyoto, Japan).

### **1.7. HPLC-Reinheit**

Die HPLC-Reinheit wurde an einer HP Agilent 1100 HPLC mit Dioden Array Detektor (Agilent Technologies, Waldbronn, Deutschland) und einer Agilent Poroshell Säule (120 EC-C18; 3.0 x 100 mm; 2.7 Micron) bestimmt.

Mobile Phase: Acetonitril / Wasser / THF / 1M NaOH (850:150:1.5:0.3).  
Flussrate: 0.7 mL / min.  
Temperatur: 45 °C, konstant.  
Wellenlängen: 210 nm und 254 nm (mit einer Bandbreite von 4 nm)  
Injektionsvolumen: 10 µL einer Lösung von 100µg / mL (Probe in mobiler Phase)

### **1.8. Flash-Säulenchromatographie (FSC)**

Für die säulenchromatographische Aufreinigung der Rohprodukte wurde Kieselgel 60 der mittleren Korngröße 0.040-0.063 mm der Firma Merck (Darmstadt, Deutschland) als Sorbens verwendet. Die jeweilige Zusammensetzung des Elutionsmittels ist in der Beschreibung der einzelnen Verbindungen angegeben. Bei den Mischungsverhältnissen handelt es sich um Volumenanteile.



### **1.9. Dünnschichtchromatographie**

Für die Dünnschichtchromatographie wurden DC-Polyester-Fertigfolien Polygram Sil G/UV<sub>254</sub> (Schichtdicke: 0.2 mm; Format: 40 x 80 mm) der Firma Macherey-Nagel (Düren, Deutschland) verwendet. Die Detektion erfolgte unter UV-Licht bei einer Wellenlänge von 254 nm bzw. 365 nm und / oder mittels Verwendung von Cersulfat / Ammoniummolybdat Lösung und Hitze.

### **1.10. Mikrowellen-Synthesen**

Mikrowellen-Synthesen wurden an einem single-mode Mikrowellenreaktor Discovery (CEM, Matthews, USA) durchgeführt.

### **1.11. Trocknung der Lösungsmittel**

THF wurde von Acros (Thermo Fisher Scientific, Geel – Belgium) käuflich erworben, wasserfrei über Molsieb 4 Å und mit Septum verschlossen bzw. über Natrium unter Rückfluss erhitzt und abdestilliert. Aceton wurde über Molsieb 4 Å getrocknet. DMF wurde ebenfalls von der Firma Acros käuflich erworben, wasserfrei über Molsieb 4 Å und mit Septum verschlossen.

### **1.12. Ausbeuten**

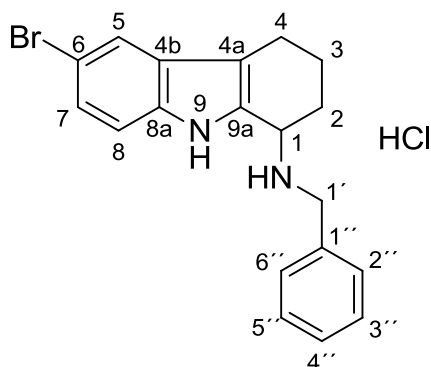
Die jeweiligen Angaben zur Ausbeute beziehen sich auf die durch FSC oder Umkristallisation aufgereinigte Substanz.

### **1.13. Software**

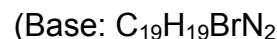
Als Software wurden Microsoft Office 2007, Microsoft Office 2010 (Microsoft, Redmond, USA), MestRENOva 5.1.1. (Mestrelab Research, Santiago de Compostela, Spanien) und ChemDraw Ultra 10.0 (CambridgeSoft, Cambridge, UK) verwendet.

## 2. Beschreibung der Substanzen

### (±)-*N*<sup>1</sup>-Benzyl-6-brom-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-amin-Hydrochlorid (**13**)



$$M_r = 391.73 \text{ g/mol}$$



$$M_r = 355.27 \text{ g/mol}$$

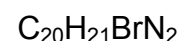
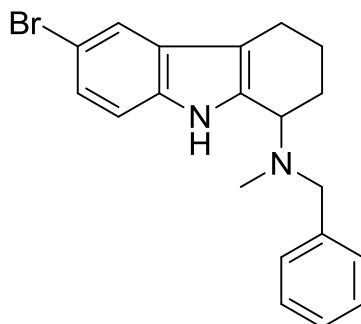
209 mg (0.791 mmol) 6-Brom-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-on (**52**), 9 mg (0.04 mmol) Magnesiumperchlorat und 205 mg (1.92 mmol) Benzylamin wurden in 1,2-Dichlorethan suspendiert und 8 Stunden gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Methanol aufgenommen und mit 57 mg (1.5 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Nach weiteren 5 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurden 20 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugesetzt und dreimal mit je 15 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 2:1) aufgereinigt. Durch eine Lösung des erhaltenen gelben Öls in Diethylether wurde anschließend mehrere Sekunden lang Chlorwasserstoffgas geleitet, bis keine weitere Fällung mehr zu beobachten war. Der Niederschlag wurde abgesaugt und am Hochvakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 70 mg (0.18 mmol / 23 %) weißer Feststoff

**Schmelzpunkt:** 204-206 °C (Lit.<sup>107</sup>: kein Smp.)

<b><sup>1</sup>H-NMR</b> <b>(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</b>	$\delta$ (ppm) = 11.69 (br s, 1H, 9-NH), 9.94 (br s, 1H, 1'-NH), 9.80 (br s, 1H, 1'-NH), 7.73 – 7.61 (m, 3H, 5-H, 2''-H, 6''-H), 7.47 – 7.36 (m, 4H, 8-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H), 7.25 (dd, $J$ = 8.6 Hz, 1.8 Hz, 1H, 7-H), 4.68 (s, 1H, 1-H), 4.35 – 4.21 (m, 2H, 1'-H), 2.75 – 2.59 (m, 2H, 4-H), 2.28 – 2.18 (m, 2H, 2-H), 2.16 – 2.02 (m, 1H, 3-H), 1.85 – 1.71 (m, 1H, 3-H).
<b><sup>13</sup>C-NMR</b> <b>(100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</b>	$\delta$ (ppm) = 134.5 (C-8a), 131.8 (C-1''), 130.1 (C-2'', C-6''), 129.3 (C-9a), 128.8 (C-4''), 128.4 (C-3'', C-5''), 127.7 (C-4b), 124.7 (C-7), 120.9 (C-5), 113.5 (C-4a), 113.4 (C-8), 111.3 (C-6), 50.8 (C-1), 47.6 (C-1'), 25.2 (C-2), 20.0 (C-4), 19.5 (C-3).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3424, 3228, 2938, 2754, 2578, 2411, 1629, 1589, 1560, 1499, 1447, 1409, 1317, 1278, 1238, 1226, 1151, 1049, 1015, 973, 913, 891, 855, 802, 749, 696, 669, 640, 596, 539, 487
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 357 [M <sup>+</sup> + H] (85), 355 (100), 276 (20), 250 (100), 248 (85), 169 (10), 120 (10), 108 (45)
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 356 [M <sup>+</sup> ] (35), 354 (35), 328 (30), 326 (30), 249 (100), 247 (90), 237 (20), 235 (20), 168 (70), 106 (15), 91 (65), 65 (10)
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 354.0747 (berechnet für C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> BrN <sub>2</sub> : 354.0732)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	92 % ( $\lambda$ = 210 nm) > 99 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**(±)-*N*<sup>1</sup>-Benzyl-6-brom-*N*<sup>1</sup>-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-amin (15)**



$$M_r = 369.30 \text{ g/mol}$$

Zu einer Lösung von 353 mg (0.901 mmol) *N*-Benzyl-6-brom-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-amin–Hydrochlorid (**13**) in 10 mL wasserfreiem THF unter Stickstoff Atmosphäre, wurden zuerst 500 µL (2.90 mmol) Hünig-Base und anschließend 57 µL (0.91 mmol) Methyljodid zugespritzt. Nach 20 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in 15 mL Ethylacetat gelöst und mit 20 mL Wasser sowie 20 mL gesättigter Kochsalz-Lösung versetzt und dreimal mit weiteren je 15 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat/EDMA 12:1:0.5) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 140 mg (0.379 mmol / 42 %) gelber Feststoff

**Schmelzpunkt:** 110-112 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**  
**(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 8.39 (br s, 1H, NH), 7.57 (s, 1H, 5-H), 7.39 – 7.32 (m, 4H, 2''-H, 3''-H, 5''-H, 6''-H), 7.28 – 7.24 (m, 1H, 4''-H), 7.21 – 7.18 (m, 2H, 7-H, 8-H), 4.14 (s, 1H, 1-H), 3.67 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, 1'-H), 3.59 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H, 1'-H), 2.71 – 2.55 (m, 2H, 4-H), 2.19 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.16 – 2.05 (m, 2H, 2-H), 1.85 – 1.66 (m, 2H, 3-H).

**<sup>13</sup>C-NMR**  
**(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 139.7 (C-1'), 137.2 (C-9a), 134.5 (C-8a), 129.8 (C-4b), 128.8 (C-2'', C-6''), 128.6 (C-3'', C-5''), 127.3 (C-4'), 124.2 (C-7), 121.0 (C-5), 112.4 (C-4a), 112.3 (C-6, C-

8), 58.4 (C-1), 57.9 (C-1'), 37.5 (N-CH<sub>3</sub>), 22.9 (C-2), 21.0 (C-4), 20.6 (C-3).

**IR (CHCl<sub>3</sub>-Film):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3444, 3027, 2933, 2844, 2794, 2360, 2341, 1492, 1468, 1444, 1369, 1350, 1307, 1269, 1153, 1124, 1049, 1025, 793, 742, 698

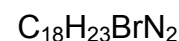
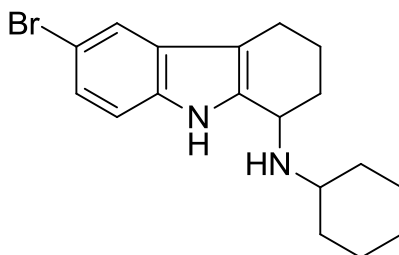
**MS (CI):**  $m/z$  (rel. Int. in %) = 371 [M<sup>+</sup> + H] (100), 369 (100), 290 (10), 249 (80), 122 (35)

**MS (EI):**  $m/z$  (rel. Int. in %) = 370 [M<sup>+</sup>] (30), 368 (30), 250 (100), 248 (100), 168 (50), 120 (15), 91 (30), 65 (10)

**HR-MS (EI):**  $m/z$  = 368.0878 (berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>2</sub>: 368.0888)

**HPLC-Reinheit:** > 99 % ( $\lambda$  = 210 nm)  
> 99 % ( $\lambda$  = 254 nm)

**(±)-6-Brom-*N*<sup>1</sup>-cyclohexyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-amin (16)**



$$M_r = 347.29 \text{ g/mol}$$

417 mg (1.58 mmol) 6-Brom-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-on (**52**), 20 mg (0.12 mmol) Magnesiumperchlorat und 556 µL (4.86 mmol) Cyclohexylamin wurden in 1,2-Dichlorethan suspendiert und 72 Stunden gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Methanol aufgenommen und mit 171 mg (4.50 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Nach weiteren 5 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurden 40 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugesetzt und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat 1:1) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 320 mg (0.921 mmol / 58 %) brauner Feststoff

**Schmelzpunkt:** 76-78 °C (Lit.<sup>107</sup>: kein Smp.)

**<sup>1</sup>H-NMR**  
(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 8.50 (br s, 1H, 9-NH), 7.56 (s, 1H, 5-H), 7.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 7-H), 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 8-H), 4.01 (s, 1H, 1-H), 2.82 – 2.71 (m, 1H, 1'-H), 2.70 – 2.56 (m, 2H, 4-H), 2.34 – 2.21 (m, 1H, 2-H), 2.09 – 1.95 (m, 2H, 3-H, 2'-H oder 6'-H), 1.86 – 1.58 (m, 6H, 3-H, 2'-H oder 6'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 1'-NH), 1.57 – 1.45 (m, 1H, 2-H), 1.40 – 1.02 (m, 5H, 2'-H, 3'-H, 4'-H, 5'-H, 6'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR**  
(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 138.5 (C-9a), 134.5 (C-8a), 129.6 (C-4b), 124.2 (C-7), 121.0 (C-5), 112.4 (C-6, C-8), 110.8 (C-4a), 53.5 (C-1'), 49.2 (C-1), 35.1 (C-2' oder C-6'), 33.3 (C-2' oder C-6'), 31.0 (C-2), 26.3 (C-4'), 25.3 (C-3' oder C-5'), 24.9 (C-

3' oder C-5'), 21.9 (C-3), 21.0 (C-4).

**IR (CHCl<sub>3</sub>-Film):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3434, 2927, 2850, 1579, 1446, 1349, 1309, 1099, 1047, 898, 793, 756

**MS (CI):**  $m/z$  (rel. Int. in %) = 349 [M<sup>+</sup> + H] (100), 347 (100), 268 (15), 250 (80), 248 (75), 128 (10), 112 (10)

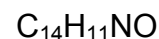
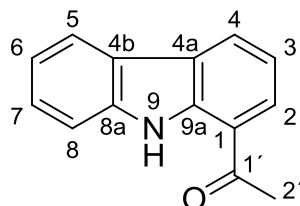
**MS (EI):**  $m/z$  (rel. Int. in %) = 348 [M<sup>++</sup>] (45), 346 (45), 320 (30), 318 (30), 249 (100), 223 (10), 168 (95), 155 (10), 129 (10), 98 (15), 55 (30)

**HR-MS (EI):**  $m/z$  = 346.1045 (berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>: 346.1045)

**HPLC-Reinheit:** > 99 % ( $\lambda$  = 210 nm)

> 99 % ( $\lambda$  = 254 nm)

### 1-(9*H*-carbazol-1-yl)ethanon (21)



150 mg (0.654 mmol) 1-(1-hydroxy-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-yl)ethanon (**106**) wurden in 10 mL Eisessig gelöst, mit 2 mL konzentrierter Schwefelsäure versetzt und 30 Minuten bei 75 °C gerührt. Nach dem Abkühlen erfolgte die Neutralisierung mit 6 N Natronlauge sowie die anschließende Extraktion mit Ethylacetat (3 x 30 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat 9:0.5) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 40 mg (0.19 mmol / 29 %) goldfarbene Kristalle

**Schmelzpunkt:** 131-133 °C (Lit.<sup>305</sup>: 130-131 °C)

**Elementaranalyse:** berechnet: C: 80.36 H: 5.30 N: 6.69  
 gefunden: C: 78.50 H: 5.47 N: 6.30

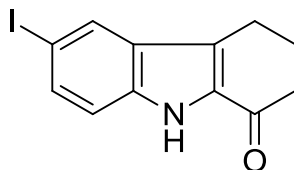
**<sup>1</sup>H-NMR**  
**(500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):** δ (ppm) = 10.62 (br s, 1H, 9-H), 8.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, 4-H), 8.11 (dd, *J* = 7.9 Hz, 1.2 Hz, 1H, 5-H), 8.00 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.0 Hz, 1H, 2-H), 7.56 (dt, *J* = 8.1 Hz, 0.9 Hz, 1H, 8-H), 7.47 (ddd, *J* = 8.2 Hz, 7.1 Hz, 1.2 Hz, 1H, 7-H), 7.29 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, 3-H), 7.28 (ddd, *J* = 8.1 Hz, 7.1 Hz, 1.0 Hz, 1H, 6-H), 2.73 (s, 3H, 2'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR**  
**(125 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):** δ (ppm) = 200.6 (C=O), 140.4 (C-8a), 139.4 (C-9a), 128.4 (C-2), 126.9 (C-7), 126.3 (C-4), 125.2 (C-4a), 122.4 (C-4b), 120.7 (C-5), 120.5 (C-6), 119.8 (C-1), 118.7 (C-3), 111.7 (C-8), 27.0 (C-2').



<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3424, 3054, 1648, 1570, 1491, 1455, 1342, 1323, 1261, 1221, 1200, 1132, 1010, 964, 749, 731, 682, 640, 598, 499
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 210 [M <sup>+</sup> + H] (100), 194 (10)
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 209 [M <sup>+</sup> ] (95), 194 (100), 166 (50), 139 (25), 70 (10)
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 209.0867 (berechnet für C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> NO: 209.0841)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	> 99 % ( $\lambda$ = 210 nm) > 99 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**6-Iod-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-on (22)**



$C_{12}H_{10}INO$

$M_r = 311.12 \text{ g/mol}$

8.3 g (38 mmol) 4-Iodanilin wurden in 200 mL Wasser suspendiert, mit 15 mL konzentrierter Salzsäure versetzt und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Nach Zugabe von 3.6 g (52 mmol) Natriumnitrit wurde 1 Stunde bei 0 °C gerührt, anschließend 2.5 g (42 mmol) Harnstoff zugesetzt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Nach Ende der Gasentwicklung wurde eine auf 0 °C abgekühlte Mischung von 6.5 g (38 mmol) Ethyl-2-oxocyclohexancarboxylat und 2.9 g (52 mmol) Kaliumhydroxid in 60 mL Wasser, die zuvor ca. 15 Stunden bei 30 °C gerührt wurde, zugegeben. Mit Eisessig wurde anschließend sofort auf einen pH-Wert unter 3 eingestellt und über Nacht bei Raumtemperatur weiter gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, in 300 mL wasserfreier Ameisensäure aufgenommen und 24 Stunden bei 80 °C gerührt. Die Ameisensäure wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand in 100 mL Ethylacetat gelöst, mit 150 mL 2 N Natriumhydroxid-Lösung versetzt und dreimal mit je 100 mL Ethylacetat nach Zusatz von 50 mL gesättigter Kochsalz-Lösung extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

**Ausbeute:** 3.1 g (10 mmol / 26 %) braunes Pulver

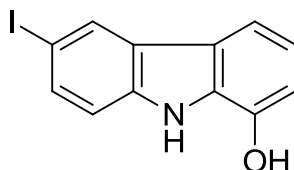
**Schmelzpunkt:** 208-210 °C (Lit.<sup>303</sup>: 213 °C)

<b>Elementaranalyse:</b>	berechnet:	C: 46.33	H: 3.24	N: 4.50
	gefunden:	C: 48.06	H: 3.82	N: 4.18

**<sup>1</sup>H-NMR**  
**(500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):** δ (ppm) = 9.17 (br s, 1H, NH), 8.04 (d,  $J = 1.7 \text{ Hz}$ , 1H, 5-H), 7.60 (dd,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ ,  $1.7 \text{ Hz}$ , 1H, 7-H), 7.26 (d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 1H, 8-H), 2.96 (t,  $J = 6.1 \text{ Hz}$ , 2H, 4-H), 2.64 (t,  $J = 6.5$

	Hz, 2H, 2-H), 2.29 – 2.22 (m, 2H, 3-H).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-NMR</b> <b>(125 MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>):</b>	$\delta$ (ppm) = 191.5 (C=O), 137.0 (C-8a), 135.2 (C-7), 132.2 (C-9a), 130.7 (C-5), 128.9 (C-4b), 128.4 (C-4a), 114.9 (C-8), 83.6 (C-6), 38.6 (C-2), 25.3 (C-3), 21.6 (C-4).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3372, 3266, 3168, 2939, 2924, 2856, 1639, 1536, 1476, 1455, 1377, 1317, 1255, 1184, 1130, 1080, 1036, 1016, 941, 896, 800, 718, 671, 612, 536
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 312 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ] (100), 212 (15), 185 (80)
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 311 [ $\text{M}^{++}$ ] (100), 282 (15), 255 (30), 128 (20), 101 (10), 77 (10)
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 310.9819 (berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{INO}$ : 310.9807)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	> 99 % ( $\lambda$ = 210 nm) > 99 % ( $\lambda$ = 254 nm)

### 6-Iod-9*H*-carbazol-1-ol (**23**)



$C_{12}H_8IO$

$M_r = 309.10 \text{ g/mol}$

500 mg (1.61 mmol) 6-Iod-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-on (**22**) und 128 mg (4.00 mmol) Schwefel wurden in 10 mL Diphenylether suspendiert und 2 Stunden bei 210 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Rohansatz einer ersten Säulen-Chromatographie unterzogen (Petrolether/Ethylacetat 3:2). Die hierdurch erhaltene, von Schwefel und Diphenylether befreite Mischfraktion wurde im Vakuum eingeeengt und einer weiteren Aufreinigung mittels FSC (Ethylacetat/Petrolether/EDMA 10:1:0.25) unterzogen.

**Ausbeute:** 31 mg (0.10 mmol / 5 %) weißer Feststoff

**Schmelzpunkt:** 120 °C (Zersetzung)

**$^1\text{H-NMR}$**   
**(400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  (ppm) = 8.36 (br s, 1H, NH), 8.29 (d,  $J = 1.7 \text{ Hz}$ , 1H, 5-H), 7.59 (dd,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 1.7 Hz, 1H, 7-H), 7.53 (d,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ , 1H, 4-H), 7.21 (d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 1H, 8-H), 7.00 (t,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H, 3-H), 6.81 (d,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H, 2-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**   
**(100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  (ppm) = 140.5 (C-1), 137.8 (C-8a), 133.3 (C-7), 128.6 (C-5), 128.3 (C-9a), 125.3 (C-4b), 123.0 (C-4a), 119.5 (C-3), 112.3 (C-4, C-8), 110.5 (C-2), 80.9 (C-6).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3481, 3392, 2962, 2923, 1734, 1630, 1577, 1503, 1462, 1446, 1417, 1388, 1303, 1263, 1232, 1219, 1182, 1083, 1049, 868, 803, 784, 742, 725, 563, 466

**MS (CI):**  $m/z$  (rel. Int. in %) = 310 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ] (85), 216 (10), 183 (100), 102 (10)

**MS (EI):**  $m/z$  (rel. Int. in %) = 309 [ $\text{M}^{+\bullet}$ ] (100), 182 (25), 170 (10),

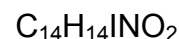
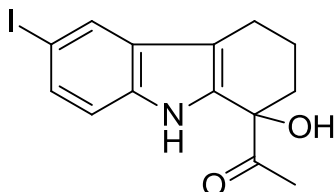
154 (10), 127 (10), 77 (10)

**HR-MS (EI):**  $m/z = 308.9661$  (berechnet für  $C_{12}H_8INO$ : 308.9651)

**HPLC-Reinheit:** > 99 % ( $\lambda = 210$  nm)

> 99 % ( $\lambda = 254$  nm)

**(±)-1-(1-Hydroxy-6-iod-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-yl)ethanon (27)**



$$M_r = 355.17 \text{ g/mol}$$

Zu einer auf -65 °C gekühlten Lösung von 0.5 mL (5.3 mmol) Ethylvinylether in 5 mL wasserfreiem THF unter Stickstoff-Atmosphäre, wurden 3.9 mL (6.2 mmol) *t*-Butyllithium (1.6 M in Pentan) zugespritzt. Das Gemisch wurde knapp 2 Stunden gerührt bis es -20 °C erreicht hatte, dann weitere 5 Minuten bei 0 °C. Nach erneutem Abkühlen auf -35 °C wurde eine Lösung von 1.0 g (3.2 mmol) 6-Iod-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-on (**22**) in 15 mL wasserfreiem THF unter Stickstoff-Atmosphäre innerhalb weniger Sekunden zugespritzt und eine weitere Stunde bei -35 °C gerührt. Nach anschließendem einstündigem Rühren bei 0 °C sowie 30 Minuten bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mit einer Mischung von 2 N Salzsäure/Methanol (1:1) bis zum sauren pH-Bereich hydrolysiert. Die Extraktion erfolgte mit Ethylacetat (3 x 30 mL) nach Zusatz von 20 mL gesättigter Kochsalz-Lösung. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Petrolether/Ethylacetat/EDMA 6:3:0.1) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 710 mg (2.00 mmol / 62 %) gelber Feststoff

**Schmelzpunkt:** 148-150 °C

**Elementaranalyse:** berechnet: C: 47.34 H: 3.97 N: 3.94

gefunden: C: 48.45 H: 4.36 N: 3.74

**<sup>1</sup>H-NMR**  
**(400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):** δ (ppm) = 8.05 (br s, 1H, NH), 7.89 (s, 1H, 5-H), 7.42 (dd, *J* = 8.5 Hz, 1.7 Hz, 1H, 7-H), 7.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 8-H), 4.34 (br s, 1H, OH), 2.90 – 2.82 (m, 1H, 4-H), 2.71 – 2.63 (m, 1H, 4-H), 2.18 – 2.12 (m, 1H, 2-H), 2.11 (s, 3H, 2'-H),

2.10 – 1.98 (m, 2H, 3-H), 1.96 – 1.91 (m, 1H, 2-H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR**  
**(100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  (ppm) = 210.4 (C=O), 136.1 (C-8a), 133.0 (C-9a), 131.4 (C-7), 129.9 (C-4b), 128.4 (C-5), 114.8 (C-4a), 113.7 (C-8), 83.0 (C-6), 76.4 (C-1), 35.7 (C-2), 24.9 (C-2'), 21.1 (C-4), 20.4 (C-3).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3437, 3270, 2926, 2361, 1708, 1637, 1438, 1271, 1165, 1092, 1020, 799, 597

**MS (CI):**  $m/z$  (rel. Int. in %) = 356 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ] (50), 338 (90), 298 (10), 270 (10), 244 (100), 226 (20), 212 (20), 200 (50), 186 (50), 79 (50)

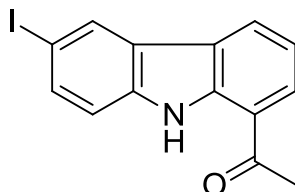
**MS (EI):**  $m/z$  (rel. Int. in %) = 355 [ $\text{M}^{+\bullet}$ ] (5), 312 (100), 185 (10), 83 (10), 55 (10)

**HR-MS (EI):**  $m/z$  = 355.0052 (berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{INO}_2$ : 355.0070)

**HPLC-Reinheit:** > 99 % ( $\lambda$  = 210 nm)

> 99 % ( $\lambda$  = 254 nm)

**1-(6-Iod-9*H*-carbazol-1-yl)ethanon (28)**



$C_{14}H_{10}INO$

$M_r = 335.14 \text{ g/mol}$

900 mg (2.53 mmol) 1-(1-Hydroxy-6-iod-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-yl)ethanon (**27**) wurden in 15 mL Eisessig gelöst, mit 3 mL konzentrierter Schwefelsäure versetzt und 30 Minuten bei 75 °C gerührt. Nach dem Abkühlen erfolgte die Alkalisierung mit 6 N Natronlauge sowie die anschließende Extraktion mit Ethylacetat (3 x 40 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Dichlormethan) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 235 mg (0.701 mmol / 28 %) gelber Feststoff

**Schmelzpunkt:** 199-201 °C

**Elementaranalyse:** berechnet: C: 50.17 H: 3.01 N: 4.18

gefunden: C: 51.37 H: 3.35 N: 4.26

**$^1H$ -NMR**  
(500 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta$  (ppm) =  $\delta$  10.63 (br s, 1H, NH), 8.42 (s, 1H, 5-H), 8.24 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, 4-H), 8.02 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, 2-H), 7.72 (dd,  $J = 8.5$  Hz, 1.7 Hz, 1H, 7-H), 7.35 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, 8-H), 7.30 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, 3-H), 2.73 (s, 3H).

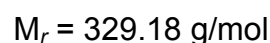
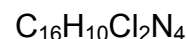
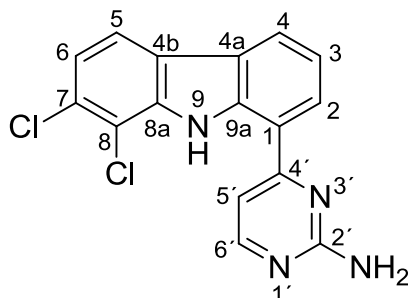
**$^{13}C$ -NMR**  
(100 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta$  (ppm) = 200.6 (C=O), 139.5 (C-8a), 139.3 (C-9a), 135.1 (C-7), 129.7 (C-5), 129.1 (C-2), 126.5 (C-4), 125.0 (C-4b), 123.9 (C-4a), 120.0 (C-1), 119.2 (C-3), 113.8 (C-8), 82.9 (C-6), 27.0 (C-2').

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3421, 2924, 2363, 1654, 1637, 1618, 1560, 1508, 1458, 1261, 1100, 805, 788, 668



<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 336 [ $M^+ + H$ ] (20), 323 (10), 305 (20), 290 (10), 269 (20), 245 (15), 225 (100), 209 (25), 202 (25), 194 (15), 175 (20), 165 (30), 139 (20)
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 335 [ $M^{+\bullet}$ ] (100), 320 (55), 292 (30), 209 (35), 194 (40), 166 (20), 139 (20), 83 (10), 57 (30)
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 334.9799 (berechnet für $C_{14}H_{10}INO$ : 334.9807)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	89 % ( $\lambda$ = 210 nm) 89 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**4-(7,8-Dichlor-9*H*-carbazol-1-yl)pyrimidin-2-amin (34)**



130 mg (0.283 mmol) 4-(7,8-Dichlor-9-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-9*H*-carbazol-1-yl)pyrimidin-2-amin (**200**) wurden in 10 mL THF gelöst, mit 0.7 mL Flusssäure (40 %ig) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert und nach Zusatz von 10 mL gesättigter Kochsalz-Lösung dreimal mit je 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Anschließend wurde der Rückstand in Ethylacetat suspendiert, filtriert und der erhaltene Niederschlag mit wenig Ethylacetat nachgewaschen.

**Ausbeute:** 65 mg (0.20 mmol / 71 %) gelber Feststoff

**Schmelzpunkt:** 300 °C (Zersetzung)

**<sup>1</sup>H-NMR**  
**(500 MHz, CF<sub>3</sub>COOD):** δ (ppm) = 7.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, 6'-H), 7.59 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, 4-H), 7.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, 2-H), 7.16 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, 5'-H), 7.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 5-H), 6.94 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, 3-H), 6.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 6-H).

**<sup>13</sup>C-NMR**  
**(100 MHz, CF<sub>3</sub>COOD):** δ (ppm) = 172.6 (C-4'), 154.7 (C-2'), 143.2 (C-6'), 138.8 (C-9a), 137.1 (C-8a), 130.3 (C-7), 127.8 (C-4), 127.6 (C-2), 125.3 (C-4a), 122.5 (C-6), 121.4 (C-4b), 120.5 (C-3), 118.8 (C-5), 114.8 (C-8), 114.6 (C-1), 106.3 (C-5').

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3422, 2962, 2367, 2345, 1646, 1607, 1560,

1493, 1437, 1425, 1392, 1365, 1285, 1262, 1235, 1184,  
1159, 1099, 1036, 970, 833, 789, 753, 669, 556, 465

**MS (CI):**  $m/z$  (rel. Int. in %) = 333 (10), 331 [ $M^+ + H$ ] (50), 329 (100)

**MS (ESI):**  $m/z$  = 331, 329 [ $M^+ + H$ ], 227, 206, 146, 115, 105, 100, 83,  
74

**MS (EI):**  $m/z$  (rel. Int. in %) = 332 (15), 330 (70), 328 [ $M^{++}$ ] (100),  
316 (3), 314 (20), 312 (25), 288 (10), 169 (10), 147 (10),  
82 (10)

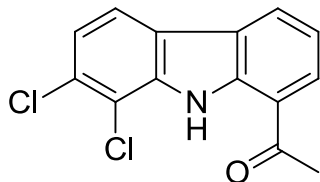
**HR-MS (EI):**  $m/z$  = 328.0273 (berechnet für  $C_{16}H_{10}Cl_2N_4$ : 328.0283)

**HPLC-Reinheit:** > 99 % ( $\lambda$  = 210 nm)

Kein Peak ( $\lambda$  = 254 nm)

**1-(7,8-Dichlor-9*H*-carbazol-1-yl)ethanon (35),**

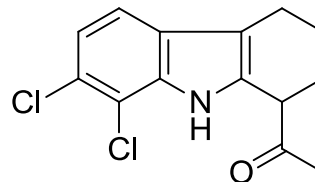
**(±)-1-(7,8-Dichlor-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-yl)ethanon (111)**



Hauptprodukt (**35**)

$C_{14}H_9Cl_2NO$

$M_r = 278.13 \text{ g/mol}$



Nebenprodukt (**111**)

$C_{14}H_{13}Cl_2NO$

$M_r = 282.17 \text{ g/mol}$

1.17 g (3.92 mmol) 1-(7,8-Dichlor-1-hydroxy-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-yl)ethanon (**108**) wurden in 20 mL Eisessig gelöst, mit 4 mL konzentrierter Schwefelsäure versetzt und 30 Minuten bei 75 °C gerührt. Nach dem Abkühlen erfolgte die Alkalisierung mit 6 N Natronlauge sowie die anschließende Extraktion mit Ethylacetat (3 x 50 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Dichlormethan) aufgereinigt.

Elutionsreihenfolge:

1. Hauptprodukt (**35**,  $R_f$ : 0.77)
2. Nebenprodukt (**111**,  $R_f$ : 0.54)

**Hauptprodukt (35):**

**Ausbeute:** 380 mg (1.37 mmol / 35 %) gelber Feststoff

**Schmelzpunkt:** 133-135 °C

**Elementaranalyse:** berechnet: C: 60.46 H: 3.26 N: 5.04

gefunden: C: 60.21 H: 3.44 N: 4.90

**$^1H$ -NMR**  
**(500 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):**  $\delta$  (ppm) = 10.62 (br s, 1H, NH), 8.24 (dd,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1.0 Hz, 1H, 4-H), 8.02 (dd,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1.0 Hz, 1H, 2-H), 7.90 (d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , 1H, 5-H), 7.34 (d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , 1H, 6-H), 7.34

(t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, 3-H), 2.74 (s, 3H, 2'-H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR**  
(100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  (ppm) = 200.4 (C=O), 139.3 (C-9a), 138.6 (C-8a), 130.0 (C-7), 129.1 (C-2), 126.7 (C-4), 124.9 (C-4a), 122.3 (C-4b), 122.2 (C-6), 120.4 (C-1), 120.0 (C-3), 119.7 (C-5), 115.1 (C-8), 27.0 (C-2').

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3426, 2923, 2360, 2341, 1654, 1587, 1496, 1427, 1373, 1307, 1270, 1213, 1160, 1122, 921, 779, 742, 669, 628, 568, 516, 410

**MS (CI):**  $m/z$  (rel. Int. in %) = 282 (10), 280 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ] (65), 278 (100), 123 (10)

**MS (EI):**  $m/z$  (rel. Int. in %) = 281 (10), 279 [ $\text{M}^{+\cdot}$ ] (70), 277 (100), 266 (10), 264 (70), 262 (100), 238 (5), 236 (30), 234 (50), 208 (10), 164 (10), 131 (40), 100 (15), 77 (15), 57 (15)

**HR-MS (EI):**  $m/z = 277.0034$  (berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}$ : 277.0061)

**HPLC-Reinheit:** > 99 % ( $\lambda = 210$  nm)

> 99 % ( $\lambda = 254$  nm)

### Nebenprodukt (111):

**Ausbeute:** 170 mg (0.602 mmol / 15 %)                      rotbrauner Feststoff

**Schmelzpunkt:** 94-96 °C

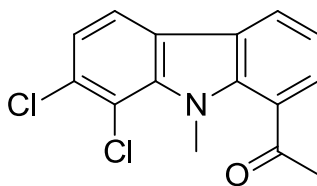
**Elementaranalyse:** berechnet:      C: 59.59      H: 4.64      N: 4.96  
gefounden:      C: 58.38      H: 4.78      N: 4.68

**$^1\text{H}$ -NMR**  
(500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.52 (br s, 1H, NH), 7.33 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, 5-H), 7.14 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, 6-H), 3.82 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H, 1-H), 2.78 – 2.64 (m, 2H, 4-H), 2.41 – 2.31 (m, 1H, 2-H), 2.27 (s, 3H, 2'-H), 2.08 – 2.02 (m, 1H, 3-H), 2.02 – 1.98 (m, 1H, 2-H), 1.88 – 1.79 (m, 1H, 3-H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR**  $\delta$  (ppm) = 209.0 (C=O), 134.6 (C-8a), 132.9 (C-9a), 127.5

<b>(125 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	(C-4b), 125.2 (C-7), 121.3 (C-6), 117.8 (C-5), 114.8 (C-8), 113.7 (C-4a), 48.6 (C-1), 28.2 (C-2'), 27.2 (C-2), 22.3 (C-3), 21.0 (C-4).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3366, 3269, 2926, 2848, 2356, 1699, 1617, 1452, 1358, 1321, 1261, 1218, 1155, 1116, 1021, 908, 799, 576, 551, 529, 482
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 286 (15), 284 (60), 282 [M <sup>+</sup> + H] (100), 240 (10), 132 (10), 120 (20)
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 285 (2), 283 (15), 281 [M <sup>++</sup> ] (20), 242 (10), 240 (60), 238 (100), 203 (35), 167 (10), 57 (10)
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 281.0356 (berechnet für C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> NO: 281.0374)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	81 % ( $\lambda$ = 210 nm) 68 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**1-(7,8-Dichlor-9-methyl-9H-carbazol-1-yl)ethanon (36)**



$C_{15}H_{11}Cl_2NO$

$M_r = 292.16 \text{ g/mol}$

300 mg (1.08 mmol) 1-(7,8-Dichlor-9H-carbazol-1-yl)ethanon (**35**) wurden in 10 mL wasserfreiem THF unter Stickstoff-Atmosphäre gelöst und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Nach Zugabe von 65 mg (1.6 mmol) Natriumhydrid (60 %ig) wurde 30 Minuten bei 0 °C gerührt, langsam 230  $\mu$ L (1.62 mmol) Methyljodid zugetropft und auf Raumtemperatur kommen gelassen. Nachdem die Reaktionslösung über Nacht gerührt wurde, wurden 20 mL Wasser zugesetzt und dreimal mit je 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Petrolether/Ethylacetat 10:1) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 126 mg (0.431 mmol / 40 %) orangebrauner Feststoff

**Schmelzpunkt:** 84-86 °C

**$^1\text{H-NMR}$**   
**(400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  (ppm) = 8.17 (dd,  $J = 7.7 \text{ Hz}, 1.2 \text{ Hz}$ , 1H, 4-H), 7.90 (d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , 1H, 5-H), 7.84 (dd,  $J = 7.6 \text{ Hz}, 1.1 \text{ Hz}$ , 1H, 2-H), 7.37 (d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , 1H, 6-H), 7.33 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1H, 3-H), 3.91 (s, 3H, 9- $\text{CH}_3$ ), 2.76 (s, 3H, 2'-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**   
**(100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  (ppm) = 209.0 (C=O), 141.6 (C-9a), 140.7 (C-8a), 131.8 (C-7), 128.4 (C-2), 125.9 (C-1), 125.2 (C-4a), 124.7 (C-4b), 124.3 (C-4), 122.7 (C-6), 120.1 (C-3), 119.2 (C-5), 116.4 (C-8), 38.6 (9- $\text{CH}_3$ ), 29.6 (C-2').

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3420, 2924, 2853, 2360, 1666, 1574, 1488, 1455, 1418, 1358, 1295, 1246, 1200, 1163, 1144, 1086, 1064, 1050, 970, 897, 815, 792, 748, 737, 728, 620, 606,

592, 557, 465

**MS (CI):**  $m/z$  (rel. Int. in %) = 295 (10), 294 [ $M^+ + H$ ] (70), 292 (100)

**MS (EI):**  $m/z$  (rel. Int. in %) = 295 (15), 293 (75) [ $M^{+•}$ ], 291 (100), 280 (10), 278 (75), 276 (75), 250 (25), 248 (30), 214 (30), 186 (10), 177 (20), 150 (15), 75 (10), 57 (25)

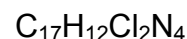
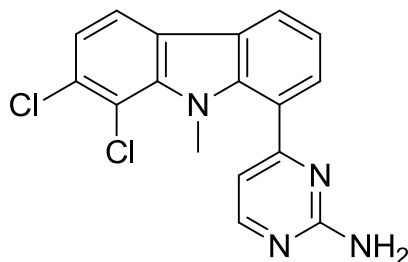
**HR-MS (EI):**  $m/z$  = 291.0224 (berechnet für  $C_{15}H_{11}Cl_2NO$ : 291.0218)

**HPLC-Reinheit:** > 99 % ( $\lambda$  = 210 nm)

> 99 % ( $\lambda$  = 254 nm)



**4-(7,8-Dichlor-9-methyl-9*H*-carbazol-1-yl)pyrimidin-2-amin (38)**



$$M_r = 343.21 \text{ g/mol}$$

100 mg (0.342 mmol) 1-(7,8-Dichlor-9-methyl-9*H*-carbazol-1-yl)ethanon (**36**) wurden unter Stickstoff-Atmosphäre in 5 mL wasserfreiem DMF gelöst und nach Zugabe von 143  $\mu\text{L}$  (0.683 mmol) Bredereck's Reagenz eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Eine Mischung von 185 mg (2.05 mmol) Guanidiniumcarbonat mit 95 mg (0.68 mmol) Kaliumcarbonat wurde zugesetzt und die Lösung anschließend weitere 18 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mit 5 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie 5 mL gesättigter Kochsalz-Lösung versetzt und dreimal mit je 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat 1:2) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 91 mg (0.26 mmol / 77 %)                      blassgelber Feststoff

**Schmelzpunkt:** 233-235 °C

**$^1\text{H-NMR}$**   
**(400 MHz,  $\text{CF}_3\text{COOD}$ ):**  $\delta$  (ppm) = 8.30 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 1H, 6'-H), 8.01 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, 4-H), 7.56 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H, 5-H), 7.54 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, 2-H), 7.25 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, 3-H), 7.21 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H, 5'-H), 7.09 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, 6-H), 3.58 (s, 3H, 9-CH<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C-NMR}$**   
**(100 MHz,  $\text{CF}_3\text{COOD}$ ):**  $\delta$  (ppm) = 172.4 (C-4'), 154.2 (C-2'), 147.5 (C-6'), 141.6 (C-9a), 140.0 (C-8a), 132.0 (C-7), 129.1 (C-2), 125.4 (C-4, C-4a), 123.7 (C-4b), 122.9 (C-6), 120.5 (C-3), 117.8 (C-5),

116.6 (C-1), 115.8 (C-8), 110.2 (C-5').

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3493, 3299, 3169, 2362, 2343, 1641, 1572, 1546, 1473, 1463, 1438, 1412, 1399, 1339, 1218, 1162, 1051, 900, 815, 775, 737, 669, 618, 584, 549, 477

**MS (CI):**  $m/z$  (rel. Int. in %) = 343 [M<sup>+</sup> + H] (100), 223 (35), 148 (100)

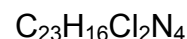
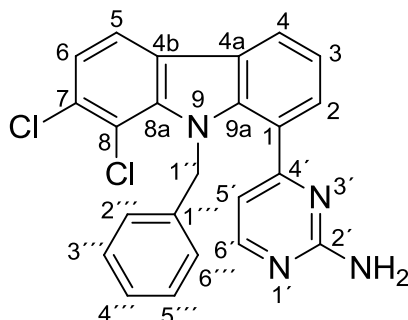
**MS (EI):**  $m/z$  (rel. Int. in %) = 345 [M<sup>+</sup>] (20), 343 (80), 341 (100), 304 (3), 302 (10), 300 (20), 248 (10)

**HR-MS (EI):**  $m/z$  = 342.0447 (berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>: 342.0439)

**HPLC-Reinheit:** 94 % ( $\lambda$  = 210 nm)

90 % ( $\lambda$  = 254 nm)

**4-(9-Benzyl-7,8-dichlor-9*H*-carbazol-1-yl)pyrimidin-2-amin (39)**



$$M_r = 419.31 \text{ g/mol}$$

95 mg (0.26 mmol) 1-(9-Benzyl-7,8-dichlor-9*H*-carbazol-1-yl)ethanon (**135**) wurden unter Stickstoff-Atmosphäre in 5 mL wasserfreiem DMF gelöst und nach Zugabe von 108 µL (0.516 mmol) Bredereck's Reagenz eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Eine Mischung von 185 mg (2.05 mmol) Guanidiniumcarbonat mit 95 mg (0.68 mmol) Kaliumcarbonat wurde zugesetzt und die Lösung anschließend weitere 18 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mit 5 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie 5 mL gesättigter Kochsalz-Lösung versetzt und anschließend dreimal mit je 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat 1:1) aufgereinigt.

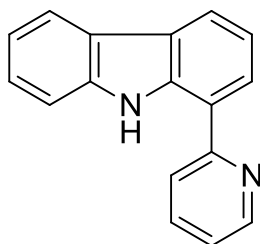
**Ausbeute:** 91 mg (0.22 mmol / 84 %)                      blassgelber Feststoff

**Schmelzpunkt:** 213-215 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**  
**(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 8.15 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, 6'-H), 8.13 (dd, *J* = 7.4 Hz, 1.6 Hz, 1H, 4-H), 7.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 5-H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 6-H), 7.36 (dd, *J* = 7.4 Hz, 1.6 Hz, 1H, 2-H), 7.33 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, 3-H), 7.09 – 7.04 (m, 3H, 3'''-H, 4'''-H, 5'''-H), 6.60 – 6.56 (m, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 6.54 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, 5'-H), 5.87 (s, 2H, 1''-H), 5.08 (br s, 2H, 2'-NH<sub>2</sub>).

<b><math>^{13}\text{C}</math>-NMR</b> <b>(100 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>):</b>	$\delta$ (ppm) = 167.1 (C-4'), 162.1 (C-2'), 158.1 (C-6'), 138.9 (C-9a), 138.5 (C-8a, C-1'''), 131.8 (C-7), 129.2 (C-2), 128.3 (C-3''', C-5'''), 126.7 (C-4'''), 125.5 (C-2'', C-6'''), 124.9 (C-4b), 124.5 (C-4a), 124.3 (C-1), 122.3 (C-6), 121.2 (C-4), 120.5 (C-3), 118.7 (C-5), 115.7 (C-8), 112.1 (C-5'), 50.1 (C-1'').
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3450, 3298, 3161, 1626, 1570, 1542, 1495, 1468, 1446, 1411, 1335, 1212, 1183, 1160, 1054, 909, 870, 821, 783, 739, 725, 694, 459
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 423 (20), 421 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ] (80), 419 (100), 385 (15), 186 (30), 131 (20), 101 (15)
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 420 [ $\text{M}^{++}$ ] (35), 418 (50), 384 (10), 343 (40), 341 (50), 91 (100), 65 (20)
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 418.0750 (berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4$ : 418.0752)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	> 99 % ( $\lambda$ = 210 nm) > 99 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**1-(Pyridin-2-yl)-9H-carbazol (44)**



$C_{17}H_{12}N_2$

$M_r = 244.29 \text{ g/mol}$

150 mg (0.61 mmol) 1-Brom-9H-carbazol (**40**) wurden unter Stickstoff-Atmosphäre in 10 mL wasserfreiem THF gelöst und auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt. Nach Zugabe von 1.3 mL (2.4 mmol) einer 1.9 M Lösung von t-Butyllithium in Pentan wurde die Lösung ca. 2 Stunden gerührt bis sie  $-20^\circ\text{C}$  erreicht hatte. Dann wurden 59  $\mu\text{L}$  (0.73 mmol) Pyrimidin zugespritzt und das Gemisch weitere 2 Stunden gerührt bis es Raumtemperatur erreichte. Nach Zusatz von 30 mL Wasser erfolgte die Extraktion dreimal mit je 30 mL Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Dichlormethan/Petrolether/TEA 5:5:1) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 35 mg (0.14 mmol / 23 %) hellbrauner Feststoff

**Schmelzpunkt:** 145-146  $^\circ\text{C}$

**$^1\text{H-NMR}$**   
**(500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 11.44 (br s, 1H, NH), 8.78 (ddd,  $J = 4.9 \text{ Hz}$ , 1.8 Hz, 0.9 Hz, 1H, 6'-H), 8.15 (d,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H, 4-H), 8.12 (dd,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1.0 Hz, 1H, 5-H), 8.02 (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 1H, 3'-H), 7.96 (d,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H, 2-H), 7.78 (ddd,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 7.5 Hz, 1.9 Hz, 1H, 4'-H), 7.57 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 1H, 8-H), 7.45 (td,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 1.1 Hz, 1H, 7-H), 7.30 (t,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H, 3-H), 7.25 (t,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H, 6-H), 7.22 (ddd,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 4.8 Hz, 1.0 Hz, 1H, 5'-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**   
**(100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 157.7 (C-2'), 148.6 (C-6'), 139.7 (C-8a), 138.5 (C-9a), 136.7 (C-4'), 125.9 (C-7), 124.7 (C-4a), 123.0 (C-2), 122.7 (C-4b), 121.6 (C-4), 121.3 (C-5'), 120.3 (C-5),

120.0 (C-3', C-1), 119.1 (C-6), 118.7 (C-3), 111.1 (C-8).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3345, 3048, 1588, 1557, 1501, 1466, 1453, 1438, 1412, 1341, 1320, 1261, 1240, 1224, 1126, 989, 774, 745, 620, 583, 540, 475

**MS (CI):**  $m/z$  (rel. Int. in %) = 245 [M<sup>+</sup> + H] (100)

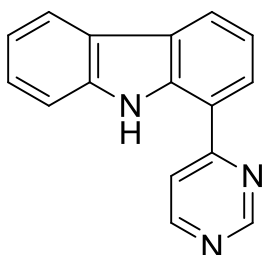
**MS (EI):**  $m/z$  (rel. Int. in %) = 244 [M<sup>+</sup>] (100), 122 (30), 108 (10)

**HR-MS (EI):**  $m/z$  = 244.0999 (berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>: 244.1001)

**HPLC-Reinheit:** > 99 % ( $\lambda$  = 210 nm)

> 99 % ( $\lambda$  = 254 nm)

**1-(Pyrimidin-4-yl)-9H-carbazol (45)**



$C_{16}H_{11}N_3$

$M_r = 245.28 \text{ g/mol}$

300 mg (1.22 mmol) 1-Brom-9H-carbazol (**40**) wurden unter Stickstoff-Atmosphäre in 10 mL wasserfreiem THF gelöst und auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt. Nach Zugabe von 2.57 mL (4.88 mmol) einer 1.9 M Lösung von t-Butyllithium in Pentan wurde die Lösung ca. 2 Stunden gerührt bis sie  $-20^\circ\text{C}$  erreicht hatte. Dann wurden 116  $\mu\text{L}$  (1.46 mmol) Pyrimidin zugespritzt und das Gemisch erneut 2 Stunden gerührt bis es Raumtemperatur erreichte. Nach Zusatz von 30 mL Wasser erfolgte die Extraktion dreimal mit je 30 mL Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat 1:1) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 120 mg (0.489 mmol / 40 %) gelber Feststoff

**Schmelzpunkt:** 116-118  $^\circ\text{C}$

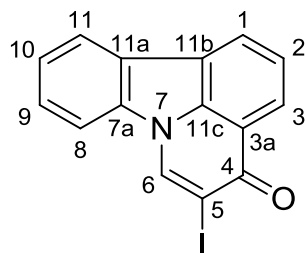
**$^1\text{H-NMR}$**   
**(400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  (ppm) = 11.37 (br s, 1H, NH), 9.33 (s, 1H, 2'-H), 8.75 (d,  $J = 5.6 \text{ Hz}$ , 1H, 6'-H), 8.23 (d,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1H, 4-H), 8.12 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H, 5-H), 8.02 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H, 2-H), 7.92 (d,  $J = 5.6 \text{ Hz}$ , 1H, 5'-H), 7.60 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 1H, 8-H), 7.48 (t,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H, 7-H), 7.31 (t,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H, 3-H), 7.27 (t,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ , 1H, 6-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**   
**(100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  (ppm) = 164.4 (C-4'), 158.7 (C-2'), 157.4 (C-6'), 140.1 (C-8a), 139.2 (C-9a), 126.8 (C-7), 125.4 (C-4a), 124.3 (C-2), 124.1 (C-4), 122.6 (C-4b), 120.7 (C-5), 120.6 (C-6), 119.2 (C-3), 117.6 (C-1), 116.5 (C-5'), 111.6 (C-8).

<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3372, 3049, 1596, 1577, 1531, 1498, 1466, 1453, 1423, 1391, 1344, 1324, 1262, 1225, 1183, 1125, 1010, 989, 839, 803, 744, 713, 686, 645, 622, 595, 554
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 246 [M <sup>+</sup> + H] (100)
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 245 [M <sup>+</sup> ] (100), 191 (10), 168 (10), 157 (10), 123 (15), 109 (10), 85 (15), 64 (10)
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 245.0959 (berechnet für C <sub>16</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> : 245.0953)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	92 % ( $\lambda$ = 210 nm) 86 % ( $\lambda$ = 254 nm)



**5-Iod-4*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-4-on (49)**



$C_{15}H_8INO$

$M_r = 345.13 \text{ g/mol}$

880 mg (4.02 mmol) 4*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-4-on (**48**) wurden in 20 mL DMF gelöst, mit 3.42 g (11.1 mmol) *N*-Iodsaccharin versetzt und 6 Stunden bei 60 °C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Lösung 30 mL Wasser zugesetzt und das Gemisch dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat 9:1) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 1.33 g (3.86 mmol / 96 %) gelber Feststoff

**Schmelzpunkt:** 263-265 °C (Zersetzung)

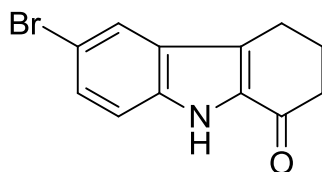
**$^1\text{H-NMR}$**   
**(500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) =  $\delta$  8.87 (s, 1H, 6-H), 8.35 (dd,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ , 0.8 Hz, 1H, 3-H), 8.27 (dd,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 0.8 Hz, 1H, 1-H), 8.09 (dd,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1.1 Hz, 1H, 11-H), 7.71 – 7.67 (m, 2H, 2-H, 8-H), 7.59 (td,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 1.1 Hz, 1H, 9-H), 7.48 (td,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 0.9 Hz, 1H, 10-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**   
**(100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 175.1 (C=O), 137.5 (C-7a), 137.4 (C-11c), 137.0 (C-6), 128.2 (C-9), 126.0 (C-11a), 125.8 (C-11b), 125.7 (C-2), 125.3 (C-1), 125.2 (C-3), 122.5 (C-10), 122.2 (C-11), 119.4 (C-3a), 110.4 (C-8), 88.7 (C-5).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3441, 3049, 2926, 2364, 2344, 1635, 1610, 1542, 1505, 1449, 1367, 1347, 1302, 1276, 1264, 1223, 1162, 1107, 1020, 881, 871, 805, 764, 754, 718, 603, 474

<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 346 [ $M^+ + H$ ] (15), 240 (30), 220 (10), 97 (15), 84 (40), 79 (100), 73 (20)
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 345 [ $M^{+\bullet}$ ] (100), 219 (30), 190 (20), 163 (10), 70 (10), 54 (10)
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 344.9647 (berechnet für $C_{15}H_8INO$ : 344.9651)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	> 99 % ( $\lambda$ = 210 nm) > 99 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**6-Brom-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-on (52)**



$C_{12}H_{10}BrNO$

$M_r = 264.12 \text{ g/mol}$

25.9 g (150 mmol) 4-Bromanilin wurden in 300 mL Wasser suspendiert, mit 33 mL konzentrierter Salzsäure versetzt und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Nach Zugabe von 14.4 g (209 mmol) Natriumnitrit wurde 1 Stunde bei 0 °C gerührt, anschließend 10 g (167 mmol) Harnstoff zugesetzt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Nach Ende der Gasentwicklung wurde eine auf 0 °C abgekühlte Mischung von 26 mL (164 mmol) Ethyl-2-oxocyclohexancarboxylat und 11.6 g (207 mmol) Kaliumhydroxid in 100 mL Wasser, die zuvor 4 Stunden bei 30 °C gerührt worden war, zugegeben. Mit Eisessig wurde anschließend sofort auf einen pH-Wert unter 3 eingestellt und über Nacht bei Raumtemperatur weiter gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, in 300 mL wasserfreier Ameisensäure aufgenommen und über Nacht bei 80 °C gerührt. Die Ameisensäure wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand in 100 mL Ethylacetat gelöst, mit 100 mL 2 N Natriumhydroxid-Lösung versetzt und dreimal mit je 100 mL Ethylacetat nach Zusatz von 50 mL gesättigter Kochsalz-Lösung extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

**Ausbeute:** 23.7 g (89.8 mmol / 60 %) brauner Feststoff

**Schmelzpunkt:** 220-222 °C (Lit.<sup>304</sup>: 222-224 °C)

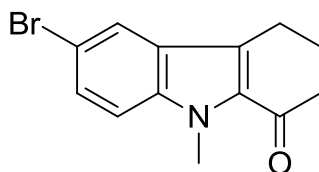
**Elementaranalyse:** berechnet: C: 54.57 H: 3.82 N: 5.30

gefunden: C: 53.84 H: 3.83 N: 5.24

**<sup>1</sup>H-NMR**  $\delta$  (ppm) = 9.32 (br s, 1H, NH), 7.83 (s, 1H, 5-H), 7.44 (dd,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 1.9 Hz, 1H, 7-H), 7.37 (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 1H, 8-H),  
**(400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):**

	2.97 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H, 4-H), 2.65 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, 2-H), 2.31 – 2.21 (m, 2H, 3-H).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-NMR</b> <b>(100 MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>):</b>	$\delta$ (ppm) = 191.6 (C=O), 136.7 (C-8a), 132.6 (C-9a), 129.9 (C-7), 128.7 (C-4a), 128.0 (C-4b), 124.2 (C-5), 114.5 (C-8), 113.6 (C-6), 38.6 (C-2), 25.3 (C-3), 21.6 (C-4).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3372, 3266, 2943, 2361, 1640, 1562, 1537, 1461, 1379, 1320, 1271, 1255, 1187, 1083, 1043, 945, 898, 869, 802, 722, 670, 618
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 266 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ] (95), 264 (100), 185 (10)
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 265 [ $\text{M}^{+\bullet}$ ] (100), 263 (100), 235 (25), 208 (50), 154 (15), 128 (35), 101 (20), 77 (15), 64 (20), 51 (15)
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z = 262.9954$ (berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{BrNO}$ : 262.9946)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	> 99 % ( $\lambda = 210$ nm) > 99 % ( $\lambda = 254$ nm)

**6-Brom-9-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-on (53)**



$C_{13}H_{12}BrNO$

$M_r = 278.14 \text{ g/mol}$

Eine Lösung von 396 mg (1.50 mmol) 6-Brom-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-on (**52**), in 10 mL wasserfreiem Aceton wurde im Eisbad auf 0 °C abgekühlt und 450 mg (11.3 mmol) Natriumhydrid zugefügt. Nach 30 minütigem Rühren der Lösung bei Raumtemperatur wurden 469  $\mu$ L (7.53 mmol) Methyljodid zugespritzt und 4 Stunden weiter gerührt. Dann wurde die Mischung mit 20 mL Wasser versetzt und dreimal mit je 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung des erhaltenen Rückstands erfolgte mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat 3:1) und anschließender Umkristallisation aus Ethylacetat.

**Ausbeute:** 260 mg (0.935 mmol / 63 %)      blassbrauner Feststoff

**Schmelzpunkt:** 127-128 °C (Lit.<sup>308</sup>: 121 – 123 °C)

**$^1\text{H-NMR}$**   
**(500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 7.78 (dd,  $J = 1.9 \text{ Hz}, 0.5 \text{ Hz}$ , 1H, 5-H), 7.45 (dd,  $J = 8.9 \text{ Hz}, 1.9 \text{ Hz}$ , 1H, 7-H), 7.22 (dd,  $J = 8.9 \text{ Hz}, 0.5 \text{ Hz}$ , 1H, 8-H), 4.04 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 2.96 (t,  $J = 6.1 \text{ Hz}$ , 2H, 4-H), 2.65 (t,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ , 2H, 2-H), 2.25 – 2.17 (m,  $J = 6.3$ , 2H, 3-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**   
**(100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 192.3 (C=O), 138.1 (C-8a), 131.0 (C-9a), 129.3 (C-7), 128.1 (C-4a), 126.2 (C-4b), 123.7 (C-5), 113.1 (C-6), 111.8 (C-8), 39.9 (C-2), 31.7 (N- $\text{CH}_3$ ), 24.6 (C-3), 21.6 (C-4).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3425, 3078, 2930, 1735, 1655, 1531, 1474, 1432, 1405, 1374, 1333, 1313, 1271, 1255, 1229, 1186,

1115, 1081, 1041, 1003, 941, 893, 862, 836, 795, 711, 664, 641, 578, 543, 465

**MS (CI):**  $m/z$  (rel. Int. in %) = 280 [ $M^+ + H$ ] (100), 278 (100), 199 (15)

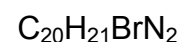
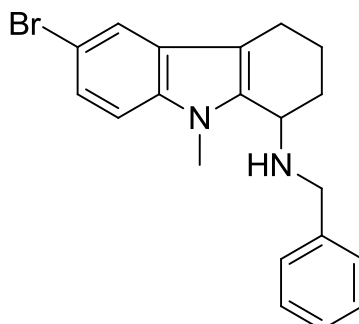
**MS (EI):**  $m/z$  (rel. Int. in %) = 279 [ $M^{+\bullet}$ ] (100), 277 (95), 250 (20), 248 (20), 237 (20), 235 (20), 223 (30), 221 (30), 168 (15), 142 (15), 127 (20), 115 (15), 101 (10), 75 (10)

**HR-MS (EI):**  $m/z$  = 277.0097 (berechnet für  $C_{13}H_{12}BrNO$ : 277.0102)

**HPLC-Reinheit:** > 99 % ( $\lambda$  = 210 nm)

> 99 % ( $\lambda$  = 254 nm)

**(±)-*N'*-Benzyl-6-brom-9-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-amin (54)**



$M_r = 369.30 \text{ g/mol}$

209 mg (0.751 mmol) 6-Brom-9-methyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-on (**53**), 50 mg (0.23 mmol) Magnesiumperchlorat und 260 mg (2.43 mmol) Benzylamin wurden in 1,2-Dichlorethan suspendiert und 72 Stunden gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Methanol aufgenommen und mit 60 mg (1.6 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Nach weiteren 10 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurden 30 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugesetzt und dreimal mit je 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat/EDMA 3:1:0.5) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 140 mg (0.379 mmol / 48 %)      blassbrauner Feststoff

**Schmelzpunkt:** 91-93 °C

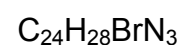
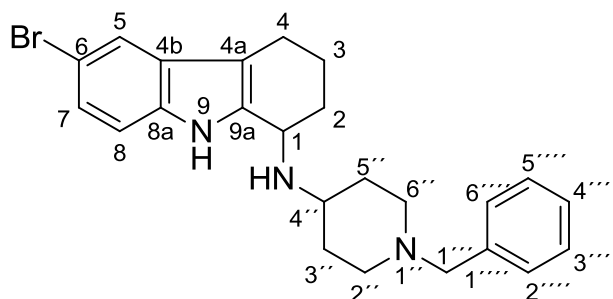
**<sup>1</sup>H-NMR**  
**(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.63 (d,  $J = 1.9 \text{ Hz}$ , 1H, 5-H), 7.48 – 7.17 (m, 6H, 7-H, 2''-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H, 6''-H), 7.15 (d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 1H, 8-H), 4.92 (t,  $J = 3.7 \text{ Hz}$ , 1H, 1-H), 4.03 (d,  $J = 13.0 \text{ Hz}$ , 1H, 1'-H), 3.74 (s, 3H, 9-CH<sub>3</sub>), 3.30 (d,  $J = 13.0 \text{ Hz}$ , 1H, 1'-H), 2.81 – 2.73 (m, 1H, 4-H), 2.60 – 2.50 (m, 1H, 4-H), 2.10 – 2.00 (m, 2H, 2-H), 1.92 – 1.88 (m, 3H, 3-H, NH).

**<sup>13</sup>C-NMR** δ (ppm) = 139.3 (C-1'), 136.9 (C-9a), 136.2 (C-8a), 129.0 (C-2'', C-6''), 128.4 (C-3'', C-5''), 128.1 (C-4b), 127.1 (C-

<b>(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	4''), 125.0 (C-7), 121.7 (C-5), 112.3 (C-6), 111.7 (C-4a), 110.7 (C-8), 62.0 (C-1), 57.9 (C-1'), 33.4 (C-2), 29.8 (9-CH <sub>3</sub> ), 21.2 (C-4), 18.6 (C-3).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3375, 3028, 2929, 2836, 1469, 1452, 1411, 1369, 1267, 1242, 1192, 1169, 1068, 1051, 995, 978, 926, 850, 833, 804, 793, 737, 698, 661, 580
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 296 [M <sup>+</sup> + H – Phe] (20), 294 (20), 262 (100), 209 (10), 181 (40), 150 (10), 127 (10)
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 295 [M <sup>+</sup> – Phe] (15), 293 (15), 261 (100), 237 (30), 180 (20), 148 (25), 115 (10), 91 (85), 75 (20), 57 (20)
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 368.0880 (berechnet für C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> BrN <sub>2</sub> : 368.0888)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	90 % ( $\lambda$ = 210 nm) > 99 % ( $\lambda$ = 254 nm)



**(±)-*N*<sup>1</sup>-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-6-brom-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-amin**  
(55)



$M_r = 438.40 \text{ g/mol}$

209 mg (0.791 mmol) 6-Brom-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-on (**52**), 80 mg (0.36 mmol) Magnesiumperchlorat und 392  $\mu\text{L}$  (1.92 mmol) 4-Amino-1-benzyl-piperidin wurden in 1,2-Dichlorethan suspendiert und 48 Stunden gerührt. Anschließend wurden 15 mL Methanol sowie 84 mg (2.2 mmol) Natriumborhydrid zugesetzt. Nach weiteren 5 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung mit 20 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und dreimal mit je 15 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand einer FSC (Dichlormethan/Ethylacetat/EDMA 9:1:0.5) unterzogen. Das fast saubere Produkt wurde in Diethylether im Ultraschallbad gelöst und abgesaugt. Das Filtrat wurde eingeeengt und der erhaltene braune Feststoff am Hochvakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 87 mg (0.20 mmol / 25 %) brauner Feststoff

**Schmelzpunkt:** 135-137 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**  
(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 8.48 (br s, 1H, 9-NH), 7.56 (s, 1H, 5-H), 7.34 – 7.31 (m, 4H, 2'''-H, 3'''-H, 5'''-H, 6'''-H), 7.31 – 7.27 (m, 1H, 4'''-H), 7.21 – 7.15 (m, 2H, 7-H, 8-H), 4.00 (t,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ , 1H, 1-H), 3.52 (s, 2H, 1''-H), 2.92 – 2.74 (m, 3H, 2'-H, 4'-H, 6'-H), 2.68 – 2.57 (m, 2H, 4-H), 2.32 – 2.23 (m, 1H, 2-H), 2.13 – 2.00 (m, 4H, 1-NH, 3-H, 2'-H, 6'-H), 1.99 – 1.91 (m, 1H, 3'-H oder 5'-H), 1.79 – 1.64 (m, 2H, 3-H, 3'-H)

oder 5'-H), 1.55 – 1.45 (m, 3H, 2-H, 3'-H, 5'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR**

**(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

δ (ppm) = 138.4 (C-1'''), 138.0 (C-9a), 134.3 (C-8a), 129.4 (C-4b), 129.1 (C-2''', C-6'''), 128.2 (C-3''', C-5'''), 127.0 (C-4'''), 124.0 (C-7), 120.8 (C-5), 112.2 (C-8, C-6), 110.6 (C-4a), 63.0 (C-1''), 52.2 (C-2' oder C-6'), 52.0 (C-2' oder C-6'), 51.6 (C-4'), 49.2 (C-1), 33.9 (C-3' oder C-5'), 32.3 (C-3' oder C-5'), 30.9 (C-2), 21.8 (C-3), 20.7 (C-4).

**IR (CHCl<sub>3</sub>-Film):**

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3424, 3283, 3027, 2933, 2848, 2804, 2762, 1659, 1629, 1493, 1466, 1451, 1367, 1342, 1310, 1152, 1096, 1072, 1047, 1028, 978, 892, 858, 791, 741, 698

**MS (CI):**

*m/z* (rel. Int. in %) = 440 [M<sup>+</sup> + H] (70), 438 (40), 358 (10), 265 (10), 249 (90), 203 (10), 191 (100), 175 (95), 102 (15)

**MS (EI):**

*m/z* (rel. Int. in %) = 439 [M<sup>+</sup>] (2), 437(1), 265 (20), 263 (20), 249 (10), 189 (20), 175 (65), 146 (50), 120 (10), 91 (100), 83 (20), 70 (10), 56 (10)

**HR-MS (EI):**

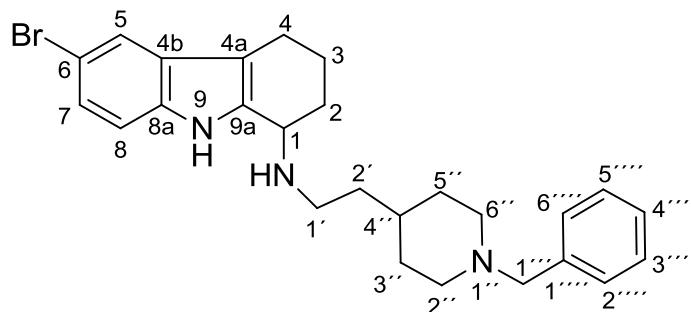
*m/z* = 437.1474 (berechnet für C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>BrN<sub>3</sub>: 437.1467)

**HPLC-Reinheit:**

93 % (λ = 210 nm)

> 99 % (λ = 254 nm)

**(±)-*N*'-[2-(1-Benzylpiperidin-4-yl)ethyl]-6-brom-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-amin (56)**



$C_{26}H_{32}BrN_3$

$M_r = 466.46 \text{ g/mol}$

317 mg (1.20 mmol) 6-Brom-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-on (**52**), 14 mg (0.060 mmol) Magnesiumperchlorat und 500 mg (2.30 mmol) 2-(1-Benzyl-4-piperidinyl)ethanamin wurden in 10 mL einer Mischung von 1,2-Dichlorethan/Methanol (1:1) gelöst und 12 Stunden gerührt. Anschließend wurden 87 mg (2.3 mmol) Natriumborhydrid zugesetzt. Nach weiteren 12 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung mit 20 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie 15 mL Wasser versetzt und dreimal mit je 15 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand einer FSC (Dichlormethan/Ethylacetat/EDMA 9:1:0.5) unterzogen. Das nicht gänzlich reine Produkt wurde mittels einer weiteren FSC (Dichlormethan/Ethylacetat/EDMA 1:1:0.2) aufgereinigt und der Rückstand in Diethylether im Ultraschallbad gelöst und abgesaugt. Das Filtrat wurde eingeeengt und die erhaltene glasige Masse am Hochvakuum getrocknet.

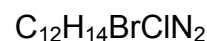
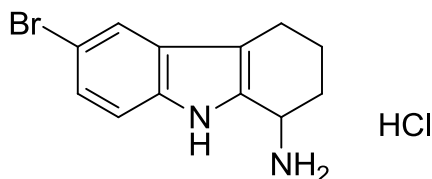
**Ausbeute:** 250 mg (0.536 mmol / 45 %) allmählich erstarrende

**Schmelzpunkt:** 77-79 °C glasige Masse

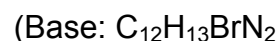
**$^1\text{H-NMR}$**   
**(400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  (ppm) = 8.94 (br s, 1H, 9-NH), 7.55 (s, 1H, 5-H), 7.29 – 7.27 (m, 4H, 2''''-H, 3''''-H, 5''''-H, 6''''-H), 7.23 – 7.20 (m, 1H, 4''''-H), 7.16 – 7.14 (m, 2H, 7-H, 8-H), 3.91 (t,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ , 1H, 1-H), 3.43 (s, 2H, 1'''-H), 2.84 – 2.80 (m, 3H,

	1'-H, 2''-H, 6''-H), 2.65 – 2.57 (m, 3H, 2 x 4-H, 1'-H), 2.25 – 2.18 (m, 1H, 2-H), 2.03 – 1.99 (m, 1H, 3-H), 1.93 – 1.88 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 1.78 – 1.70 (m, 1H, 3-H), 1.65 – 1.59 (m, 3H, 2-H, 2 x 3'-H), 1.45 – 1.33 (m, 3H, 2 x 2'-H, 4''-H), 1.25 – 1.19 (m, 2H, 3''-H, 5''-H).
<b><sup>13</sup>C-NMR</b> <b>(100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	δ (ppm) = 139.5 (C-1'''), 138.4 (C-9a), 134.8 (C-8a), 129.7 (C-4b), 129.4 (C-2''', C-6'''), 128.4 (C-3''', C-5'''), 127.1 (C-4''), 124.0 (C-7), 121.1 (C-5), 112.6 (C-8), 112.1 (C-6), 111.0 (C-4a), 63.7 (C-1''), 54.3 (C-2'' oder C-6''), 54.2 (C-2'' oder C-6''), 52.7 (C-1), 44.1 (C-1'), 37.7 (C-2'), 34.2 (C-4''), 33.1 (C-3'' oder C-5''), 32.7 (C-3'' oder C-5''), 30.3 (C-2), 22.0 (C-3), 21.1 (C-4).
<b>IR (CHCl<sub>3</sub>-Film):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3321, 3027, 2920, 2849, 2802, 2757, 2360, 2343, 1654, 1583, 1492, 1449, 1366, 1342, 1308, 1149, 1110, 1072, 1048, 1029, 792, 737, 697
<b>MS (CI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %) = 468 [M <sup>+</sup> + H] (15), 466 (15), 262 (10), 250 (75), 231 (30), 219 (100)
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %) = 467 [M <sup>+</sup> ] (2), 250 (10), 248 (10), 217 (100), 172 (15), 168 (15), 110 (15), 91 (90)
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 465.1751 (berechnet für C <sub>26</sub> H <sub>32</sub> BrN <sub>3</sub> : 465.1780)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	83 % (λ = 210 nm) > 99 % (λ = 254 nm)

**(±)-6-Brom-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-amin-Hydrochlorid (57)**



$$M_r = 301.61 \text{ g/mol}$$



$$M_r = 265.15 \text{ g/mol}$$

Eine methanolische Lösung von 500 mg (1.89 mmol) 6-Brom-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-on (**52**), 1.46 g (18.9 mmol) Ammoniumacetat und 597 mg (9.50 mmol) Natriumcyanoborhydrid wird unter Rückfluss bei 60 °C über Nacht gerührt. Anschließend wurde der Ansatz mit 25 mL Wasser versetzt und dreimal mit je 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Methanol aufgenommen und solange mit konzentrierter Salzsäure versetzt, bis sich kein weiterer Niederschlag mehr bildete. Dieser wurde abgesaugt und mit etwas Methanol nachgewaschen.

**Ausbeute:** 265 mg (0.879 mmol / 46 %) braunes Pulver

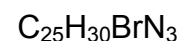
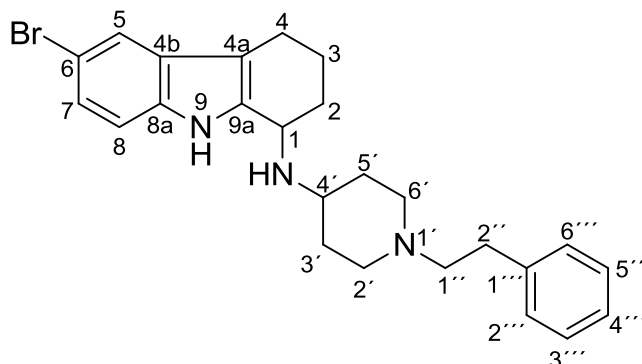
**Schmelzpunkt:** 210-212 °C (Lit.<sup>309</sup>: kein Smp.)

**<sup>1</sup>H-NMR**  
(500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) = 11.30 (br s, 1H, 9-NH), 8.68 (br s, 3H, 1-NH<sub>3</sub>), 7.66 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, 5-H), 7.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 8-H), 7.24 (dd, *J* = 8.6 Hz, 1.9 Hz, 1H, 7-H), 4.55 (s, 1H, 1-H), 2.71 – 2.56 (m, 2H, 4-H), 2.22 – 2.12 (m, 1H, 2-H), 2.06 – 1.97 (m, 1H, 3-H), 1.96 – 1.88 (m, 1H, 2-H), 1.84 – 1.75 (m, 1H, 3-H).

**<sup>13</sup>C-NMR**  
(100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ (ppm) = 134.3 (C-8a), 131.1 (C-9a), 127.8 (C-4b), 124.5 (C-7), 120.8 (C-5), 113.4 (C-8), 112.2 (C-4a), 111.3 (C-6), 43.8 (C-1), 27.6 (C-2), 19.9 (C-4), 19.3 (C-3).

<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3318, 2924, 2008, 1605, 1497, 1447, 1382, 1355, 1313, 1274, 1197, 1053, 989, 876, 801, 793, 742, 657, 583, 532, 511
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 266 [M <sup>+</sup> + H] (100), 250 (50), 248 (65), 198 (10), 186 (40), 102 (10)
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 266 [M <sup>++</sup> ] (25), 264 (25), 249 (60), 247 (60), 237 (15), 168 (100), 129 (30), 115 (15), 103 (20), 91 (25), 72 (85), 63 (20), 58 (50), 51 (25)
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 264.0262 (berechnet für C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> BrClN <sub>2</sub> : 264.0262)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	94 % ( $\lambda$ = 210 nm) > 99 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**(±)-6-Brom-*N*<sup>1</sup>-(1-phenethylpiperidin-4-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-amin  
(58)**



$M_r = 452.43 \text{ g/mol}$

220 mg (0.729 mmol) 6-Brom-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-amin–Hydrochlorid (**57**), 80 mg (0.36 mmol) Magnesiumperchlorat und 360 mg (1.77 mmol) 1-Phenethyl-4-piperidon wurden in 10 mL eines Gemisches von 1,2-Dichlorethan/Methanol (2:1) gelöst, 48 Stunden gerührt und mit 84 mg (2.2 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Nach weiteren 5 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung mit 20 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und dreimal mit je 15 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand einer FSC (Dichlormethan/Ethylacetat/EDMA 9:1:0.5) unterzogen. Das nicht gänzlich reine Produkt wurde in Diethylether im Ultraschallbad gelöst und abgesaugt. Das Filtrat wurde eingeeengt und der erhaltene blassgelbe Feststoff erneut mittels FSC (Cyclohexan/Ethylacetat/TEA/EDMA 1:2:0.3:0.3) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 50 mg (0.11 mmol / 15%) dunkles Harz

**<sup>1</sup>H-NMR**  
**(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 8.56 (br s, 1H, 9-NH), 7.57 (s, 1H, 5-H), 7.32 – 7.26 (m, 3H, 3'''-H, 4'''-H, 5'''-H), 7.23 – 7.19 (m, 4H, 7-H, 8-H, 2'''-H, 6'''-H), 4.02 (t,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ , 1H, 1-H), 3.02 – 2.97 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 2.81 – 2.77 (m, 3H, 4'-H, 2''-H), 2.67 – 2.57 (m, 4H, 4-H, 1''-H), 2.34 – 2.24 (m, 1H, 2-H), 2.17 – 2.05 (m, 4H, 1-NH, 3-H, 2'-H, 6'-H), 2.04 – 2.00 (m, 1H, 3'-H oder 5'-H), 1.80 – 1.71 (m, 2H, 3-H, 3'-H oder 5'-

H), 1.58 – 1.47 (m, 3H, 2-H, 3'-H, 5'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR**

**(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

δ (ppm) = 140.5 (C-1'''), 138.3 (C-9a), 134.3 (C-8a), 129.4 (C-4b), 128.7 (C-2''', C-6'''), 128.4 (C-3''', C-5'''), 126.0 (C-4'''), 124.0 (C-7), 120.8 (C-5), 112.2 (C-8), 112.1 (C-6), 110.5 (C-4a), 60.7 (C-1'), 52.4 (C-2' oder C-6'), 52.2 (C-2' oder C-6'), 51.5 (C-4'), 49.3 (C-1), 33.9 (C-3' oder C-5'), 33.9 (C-2'), 32.5 (C-3' oder C-5'), 31.0 (C-2), 21.8 (C-3), 20.8 (C-4).

**IR (CHCl<sub>3</sub>-Film):**

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3282, 3026, 2929, 2852, 2807, 1639, 1495, 1466, 1452, 1373, 1309, 1246, 1105, 1072, 1046, 894, 858, 792, 746, 698

**MS (CI):**

*m/z* (rel. Int. in %) = 454 [M<sup>+</sup> + H] (50), 250 (100), 189 (20), 169 (20)

**MS (EI):**

*m/z* (rel. Int. in %) = 451 [M<sup>+</sup>] (1), 264 (10), 250 (50), 248 (65), 189 (45), 168 (35), 113 (65), 98 (30), 85 (25), 70 (100), 56 (20)

**HR-MS (EI):**

*m/z* = 451.1612 (berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>BrN<sub>3</sub>: 451.1623)

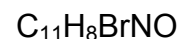
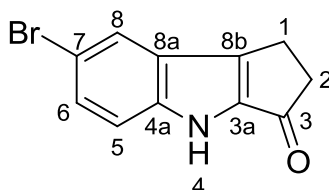
**HPLC-Reinheit:**

86 % (λ = 210 nm)

> 99 % (λ = 254 nm)



## 7-Brom-1,2-dihydrocyclopenta[b]indol-3(4H)-on (59)



$$M_r = 250.09 \text{ g/mol}$$

7.1 g (27 mmol) 4-Bromanilin wurden in 55 mL Wasser suspendiert, mit 8 mL konzentrierter Salzsäure versetzt und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Nach Zugabe von 2.6 g (38 mmol) Natriumnitrit wurde 1 Stunde bei 0 °C gerührt, anschließend 1.8 g (30 mmol) Harnstoff zugesetzt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Nach Ende der Gasentwicklung wurde eine auf 0 °C abgekühlte Mischung von 4.6 mL (29 mmol) Cyclopentanon-2-carbonsäureethylester und 2.3 g (41 mmol) Kaliumhydroxid in 20 mL Wasser, die zuvor 4 Stunden bei 30 °C gerührt worden war, zugegeben. Mit Eisessig wurde anschließend sofort auf einen pH-Wert unter 3 eingestellt und über Nacht bei Raumtemperatur weiter gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, in 60 mL wasserfreier Ameisensäure aufgenommen und über Nacht bei 80 °C gerührt. Die Ameisensäure wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand in 40 mL Ethylacetat gelöst, mit 40 mL 2 N Natriumhydroxid-Lösung versetzt und dreimal mit je 50 mL Ethylacetat nach Zusatz von 30 mL gesättigter Kochsalz-Lösung extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der schwarze, zähflüssige Rückstand wurde abgesaugt und so lange mit Ethylacetat nachgewaschen, bis ein feines, dunkles Pulver erhalten wurde.

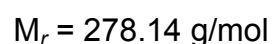
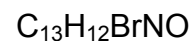
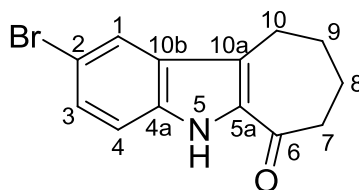
**Ausbeute:** 960 mg (3.84 mmol / 14 %) dunkler Feststoff

**Schmelzpunkt:** 267-270 °C (Lit.<sup>314</sup>: kein Smp.)

**<sup>1</sup>H-NMR**  
**(500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 11.88 (br s, 1H, NH), 7.96 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, 8-H), 7.45 (dd, *J* = 8.8 Hz, 1.9 Hz, 1H, 6-H), 7.40 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, 5-H), 3.04 – 2.97 (m, 2H, 1-H), 2.93 – 2.86 (m, 2H, 2-H).

<b><math>^{13}\text{C}</math>-NMR</b> <b>(125 MHz, DMSO-<math>d_6</math>):</b>	$\delta$ (ppm) = 193.7 (C=O), 144.1 (C-8b), 142.1 (C-4a), 139.9 (C-3a), 128.8 (C-6), 124.4 (C-8a), 123.6 (C-8), 115.6 (C-5), 112.2 (C-7), 40.4 (C-2), 19.5 (C-1).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3431, 3192, 2924, 1663, 1539, 1466, 1303, 1263, 1051, 941, 804, 629, 569
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 252 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ] (95), 250 (100), 210 (10), 208 (10)
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 251 [ $\text{M}^{++}$ ] (90), 249 (100), 223 (65), 221 (65), 142 (35), 115 (75), 85 (20), 71 (30)
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 248.9789 (berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrNO}$ : 248.9789)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	> 99 % ( $\lambda$ = 210 nm) > 99 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**2-Brom-7,8,9,10-tetrahydrocyclohepta[b]indol-6(5H)-on (61)**



7.1 g (27 mmol) 4-Bromanilin wurden in 55 mL Wasser suspendiert, mit 8 mL konzentrierter Salzsäure versetzt und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Nach Zugabe von 2.6 g (38 mmol) Natriumnitrit wurde 1 Stunde bei 0 °C gerührt, anschließend 1.8 g (30 mmol) Harnstoff zugesetzt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Nach Ende der Gasentwicklung wurde eine auf 0 °C abgekühlte Mischung von 5 g (29.4 mmol) Cycloheptanon-2-carbonsäuremethylester und 2.3 g (41 mmol) Kaliumhydroxid in 20 mL Wasser, die zuvor 4 Stunden bei 30 °C gerührt worden war, zugegeben. Mit Eisessig wurde anschließend sofort auf einen pH-Wert unter 3 eingestellt und über Nacht bei Raumtemperatur weiter gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, in 60 mL wasserfreier Ameisensäure aufgenommen und über Nacht bei 80 °C gerührt. Die Ameisensäure wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand in 40 mL Ethylacetat gelöst, mit 40 mL 2 N Natriumhydroxid-Lösung versetzt und dreimal mit je 50 mL Ethylacetat nach Zusatz von 30 mL gesättigter Kochsalz-Lösung extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Methanol/Wasser (1:1) umkristallisiert.

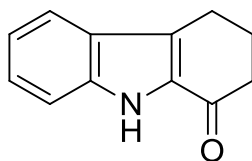
**Ausbeute:** 6.32 g (22.7 mmol / 84 %) ockerfarbener

**Schmelzpunkt:** 167-170 °C (Lit.<sup>309</sup>: kein Smp.) Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR**  
**(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 9.12 (br s, 1H, NH), 7.78 (d,  $J = 1.7 \text{ Hz}$ , 1H, 1-H), 7.40 (dd,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 1.8 Hz, 1H, 3-H), 7.25 (d,  $J = 8.9 \text{ Hz}$ , 1H, 4-H), 3.08 (t,  $J = 6.2 \text{ Hz}$ , 2H, 10-H), 2.85 (t,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ , 2H, 7-H), 2.13 – 2.04 (m, 2H, 9-H), 2.02 – 1.93 (m, 2H, 8-H).

<b><math>^{13}\text{C}</math>-NMR</b> <b>(100 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>):</b>	$\delta$ (ppm) = 194.9 (C=O), 135.0 (C-4a), 133.4 (C-5a), 129.5 (C-10b), 129.5 (C-3), 123.8 (C-1), 123.7 (C-10a), 113.5 (C-4), 113.1 (C-2), 42.9 (C-7), 26.5 (C-9), 25.6 (C-10), 22.7 (C-8).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3308, 2927, 2864, 1622, 1533, 1441, 1431, 1325, 1247, 1223, 1041, 964, 802, 664
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 280 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ] (100), 278 (90), 199 (10)
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 279 [ $\text{M}^{++}$ ] (95), 277 (100), 223 (90), 221 (90), 210 (50), 208 (55), 168 (10), 154 (10), 142 (15), 128 (25), 115 (30), 101 (15), 75 (15), 63 (15), 51 (10)
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 277.0103 (berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrNO}$ : 277.0102)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	87 % ( $\lambda$ = 210 nm) 80 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**2,3,4,9-Tetrahydro-1*H*-carbazol-1-on (103)**



$C_{12}H_{11}NO$

$M_r = 185.22 \text{ g/mol}$

14 mL (150 mmol) Anilin wurden in 300 mL Wasser suspendiert, mit 33 mL konzentrierter Salzsäure versetzt und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Nach Zugabe von 14.4 g (209 mmol) Natriumnitrit wurde 1 Stunde bei 0 °C gerührt, anschließend 10 g (167 mmol) Harnstoff zugesetzt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Nach Ende der Gasentwicklung wurde eine auf 0 °C abgekühlte Mischung von 26 mL (164 mmol) Ethyl-2-oxocyclohexancarboxylat und 11.6 g (207 mmol) Kaliumhydroxid in 100 mL Wasser, die zuvor 4 Stunden bei 30 °C gerührt worden war, zugegeben. Mit Eisessig wurde anschließend sofort auf einen pH-Wert unter 3 eingestellt und über Nacht bei Raumtemperatur weiter gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, in 300 mL wasserfreier Ameisensäure aufgenommen und über Nacht bei 80 °C gerührt. Die Ameisensäure wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand in 100 mL Ethylacetat gelöst, mit 100 mL 2 N Natriumhydroxid-Lösung versetzt und dreimal mit je 100 mL Ethylacetat nach Zusatz von 50 mL gesättigter Kochsalz-Lösung extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

**Ausbeute:** 13 g (70.3 mmol / 47 %) brauner Feststoff

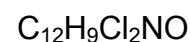
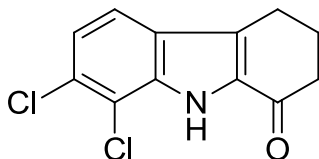
**Schmelzpunkt:** 168-170 °C (Lit.<sup>302</sup>: 169 °C)

<b>Elementaranalyse:</b>	berechnet:	C: 77.81	H: 5.99	N: 7.56
	gefunden:	C: 77.48	H: 5.96	N: 7.48

**<sup>1</sup>H-NMR**  
**(400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):** δ (ppm) = 9.38 (br s, 1 H, NH), 7.68 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 1 H, 5-H), 7.46 (d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 1 H, 8-H), 7.36 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1 H, 7-H), 7.15 (t,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 1 H, 6-H), 3.01 (t,  $J = 6.1 \text{ Hz}$ ,

	2 H, 2-H), 2.65 (t, $J = 6.3$ Hz, 2 H, 4-H), 2.32 – 2.20 (m, 2 H, 3-H).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-NMR</b> <b>(100 MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>):</b>	$\delta$ (ppm) = 191.8 (C=O), 138.3 (C-8a), 131.7 (C-9a), 129.9 (C-4a), 127.2 (C-7), 126.3 (C-4b), 121.7 (C-5), 120.6 (C-6), 112.9 (C-8), 38.7 (C-2), 25.4 (C-3), 21.7 (C-4).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3284, 3057, 2935, 2861, 1645, 1617, 1571, 1541, 1474, 1329, 1256, 1245, 1189, 1170, 1139, 748, 732, 702, 662
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 186 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ] (100)
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 185 [ $\text{M}^{++}$ ] (100), 156 (35), 143 (25), 129 (85), 102 (20), 77 (20), 51(15)
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 185.0837 (berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}$ : 185.0841)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	> 99 % ( $\lambda = 210$ nm) > 99 % ( $\lambda = 254$ nm)

**7,8-Dichlor-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-on (104)**



$$M_r = 254.11 \text{ g/mol}$$

24.4 g (150 mmol) 2,3-Dichloranilin wurden in 300 mL Wasser suspendiert, mit 33 mL konzentrierter Salzsäure versetzt und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Nach Zugabe von 14.4 g (209 mmol) Natriumnitrit wurde 1 Stunde bei 0 °C gerührt, anschließend 10 g (167 mmol) Harnstoff zugesetzt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Nach Ende der Gasentwicklung wurde eine auf 0 °C abgekühlte Mischung von 26.0 mL (164 mmol) Ethyl-2-oxocyclohexancarboxylat und 11.6 g (207 mmol) Kaliumhydroxid in 100 mL Wasser, die zuvor 4 Stunden bei 30 °C gerührt worden war, zugegeben. Mit Eisessig wurde anschließend sofort auf einen pH-Wert unter 3 eingestellt und über Nacht bei Raumtemperatur weiter gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, in 300 mL wasserfreier Ameisensäure aufgenommen und über Nacht bei 80 °C gerührt. Die Ameisensäure wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand in 100 mL Ethylacetat gelöst, mit 100 mL 2N Natriumhydroxid-Lösung versetzt und dreimal mit je 100 mL Ethylacetat nach Zusatz von 50 mL gesättigter Kochsalz-Lösung extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

**Ausbeute:** 11.6 g (45.7 mmol / 30 %)      rotschwarzer Feststoff

**Schmelzpunkt:** 202-204 °C

<b>Elementaranalyse:</b>	berechnet:	C: 56.72	H: 3.57	N: 5.51
	gefunden:	C: 56.31	H: 3.68	N: 5.41

**<sup>1</sup>H-NMR**  
**(400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):**      δ (ppm) = 9.17 (br s, 1H, NH), 7.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 5-H), 7.23 (dd, *J* = 8.5 Hz, 0.7 Hz, 1H, 6-H), 2.98 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, 4-H), 2.64 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, 2-H), 2.30 – 2.22 (m,

2H, 3-H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR**  
**(100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  (ppm) = 191.2 (C=O), 136.2 (C-8a), 132.7 (C-9a), 130.3 (C-4a), 130.3 (C-7), 126.1 (C-4b), 122.8 (C-6), 120.9 (C-5), 116.4 (C-8), 38.5 (C-2), 25.2 (C-3), 21.7 (C-4).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3420, 3277, 2362, 2344, 1654, 1560, 1458, 1294, 1233, 1121, 907, 807, 799, 788, 669, 570, 481

**MS (CI):**  $m/z$  (rel. Int. in %) = 258 (10), 256 (60), 254 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ] (100)

**MS (EI):**  $m/z$  (rel. Int. in %) = 257 (10), 255 (70), 253 [ $\text{M}^{++}$ ] (100), 224 (30), 212 (30), 198 (80), 162 (20), 127 (15), 99 (20), 81 (15), 63 (10)

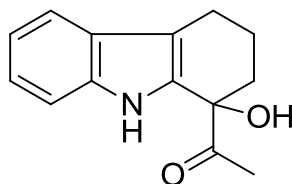
**HR-MS (EI):**  $m/z$  = 253.0056 (berechnet für  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}$ : 253.0061)

**HPLC-Reinheit:** > 99 % ( $\lambda$  = 210 nm)

> 99 % ( $\lambda$  = 254 nm)



(±)-1-(1-Hydroxy-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-yl)ethanon (**106**)



$C_{14}H_{15}NO_2$

$M_r = 229.27$  g/mol

Zu einer auf  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlten Lösung von 0.31 mL (3,2 mmol) Ethylvinylether in 3 mL wasserfreiem THF unter Stickstoff-Atmosphäre, wurden 2.4 mL (3.8 mmol) *t*-Butyllithium (1.6 M in Pentan) zugespritzt. Das Gemisch wurde knapp 2 Stunden gerührt bis es  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  erreicht hatte, dann weitere 5 Minuten bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Nach erneutem Abkühlen auf  $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$  wurde eine Lösung von 370 mg (2.00 mmol) 2,3,4,9-Tetrahydro-1*H*-carbazol-1-on (**103**) in 3 mL wasserfreiem THF unter Stickstoff-Atmosphäre innerhalb weniger Sekunden zugespritzt und eine weitere Stunde bei  $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Nach anschließendem einstündigem Rühren bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  sowie 30 Minuten bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mit einer Mischung von 2 N Salzsäure/Methanol (1:1) bis zum sauren pH-Bereich hydrolysiert. Die Extraktion erfolgte mit Ethylacetat (3 x 30 mL) nach Zusatz von 30 mL gesättigter Kochsalz-Lösung. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Ethylacetat/Petrolether/EDMA 10:1:0.3) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 339 mg (1.48 mmol / 74 %) hellbraune Kristalle

**Schmelzpunkt:**  $178\text{--}180\text{ }^{\circ}\text{C}$

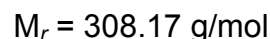
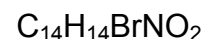
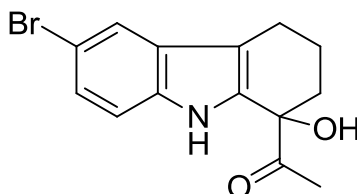
**Elementaranalyse:** berechnet: C: 73.34 H: 6.59 N: 6.11

gefunden: C: 73.05 H: 6.34 N: 6.08

**$^1\text{H-NMR}$**   
**(500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  (ppm) = 7.90 (br s, 1H, NH), 7.55 (dd,  $J = 7.9\text{ Hz}$ , 1.0 Hz, 1H, 5-H), 7.29 (dd,  $J = 8.1\text{ Hz}$ , 0.9 Hz, 1H, 8-H), 7.17 (dd,  $J = 8.2\text{ Hz}$ , 1.2 Hz, 1H, 7-H), 7.09 (dd,  $J = 8.0\text{ Hz}$ , 1.0 Hz, 1H, 6-H), 4.35 (br s, 1H, OH), 2.95 – 2.88 (m, 1H, 4-H), 2.76 – 2.67 (m, 1H, 4-H), 2.20 – 2.13 (m, 1H, 2-H), 2.12 (s,

	3H, 2'-H), 2.11 – 1.97 (m, 2H, 3-H), 1.97 – 1.90 (m, 1H, 2-H).
<b><sup>13</sup>C-NMR</b> <b>(100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	δ (ppm) = 210.7 (C=O), 137.0 (C-8a), 131.9 (C-9a), 127.3 (C-4b), 123.2 (C-7), 119.8 (C-6), 119.3 (C-5), 115.4 (C-4a), 111.6 (C-8), 76.6 (C-1), 35.8 (C-2), 24.8 (C-2'), 21.2 (C-4), 20.4 (C-3).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3425, 3254, 2934, 2842, 2361, 1708, 1654, 1438, 1350, 1310, 1216, 1168, 1143, 1088, 1022, 949, 799, 759, 740, 722, 643, 589, 502
<b>MS (CI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %) = 230 [M <sup>+</sup> + H] (55), 212 (100), 186 (30)
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %) = 229 [M <sup>+</sup> ] (5), 186 (100), 168 (10), 144 (10), 130 (10)
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 229.1099 (berechnet für C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> : 229.1103)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	> 99 % (λ = 210 nm) > 99 % (λ = 254 nm)

**(±)-1-(6-Brom-1-hydroxy-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-yl)ethanon (107)**



Zu einer auf  $-65^\circ\text{C}$  gekühlten Lösung von 0.40 mL (4.2 mmol) Ethylvinylether in 4 mL wasserfreiem THF unter Stickstoff-Atmosphäre, wurden 3.2 mL (5.1 mmol) *t*-Butyllithium (1.6 M in Pentan) zugespritzt. Das Gemisch wurde knapp 2 Stunden gerührt bis es  $-20^\circ\text{C}$  erreicht hatte, dann weitere 5 Minuten bei  $0^\circ\text{C}$ . Nach erneutem Abkühlen auf  $-35^\circ\text{C}$  wurde eine Lösung von 700 mg (2.65 mmol) 6-Brom-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-on (**52**) in 10 mL wasserfreiem THF unter Stickstoff-Atmosphäre innerhalb weniger Sekunden zugespritzt und eine weitere Stunde bei  $-35^\circ\text{C}$  gerührt. Nach anschließendem einstündigem Rühren bei  $0^\circ\text{C}$  sowie 30 Minuten bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mit einer Mischung von 2 N Salzsäure/Methanol (1:1) bis zum sauren pH-Bereich hydrolysiert. Die Extraktion erfolgte mit Ethylacetat (3 x 30 mL) nach Zusatz von 20 mL gesättigter Kochsalz-Lösung. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Ethylacetat/Petrolether/EDMA 10:1:0.3) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 490 mg (1.59 mmol / 60 %) beigefarbene Kristalle

**Schmelzpunkt:**  $158\text{--}160^\circ\text{C}$

**Elementaranalyse:** berechnet: C: 54.56 H: 4.58 N: 4.55

gefunden: C: 54.27 H: 4.72 N: 4.27

**$^1\text{H-NMR}$**   
**(500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  (ppm) = 7.91 (br s, 1H, NH), 7.59 (s, 1H, 5-H), 7.18 (dd,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , 1.9 Hz, 1H, 7-H), 7.10 (d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , 1H, 8-H), 4.28 (br s, 1H, OH), 2.82 – 2.74 (m, 1H, 4-H), 2.64 – 2.56 (m, 1H, 4-H), 2.11 – 2.06 (m, 1H, 2-H), 2.04 (s, 3H, 2'-H),

2.03 – 1.89 (m, 2H, 3-H), 1.88 – 1.82 (m, 1H, 2-H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR**  
**(100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  (ppm) = 210.4 (C=O), 135.6 (C-8a), 133.4 (C-9a), 129.1 (C-4b), 125.9 (C-7), 122.0 (C-5), 115.1 (C-4a), 113.2 (C-8), 112.9 (C-6), 76.5 (C-1), 35.7 (C-2), 24.9 (C-2'), 21.1 (C-4), 20.4 (C-3).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3422, 3247, 2930, 2838, 2362, 2343, 1869, 1711, 1654, 1559, 1438, 1355, 1303, 1269, 1212, 1166, 1090, 1048, 1021, 950, 899, 852, 800, 719, 648, 518

**MS (CI):**  $m/z$  (rel. Int. in %) = 310 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ] (65), 308 (75), 292 (95), 290 (100), 266 (25), 264 (30), 186 (20)

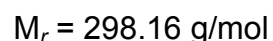
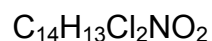
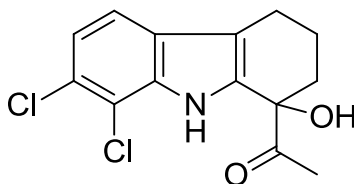
**MS (EI):**  $m/z$  (rel. Int. in %) = 309 [ $\text{M}^{+\bullet}$ ] (10), 307 (10), 266 (100), 264 (100), 185 (10), 183 (10), 167 (15), 157 (15), 129 (10)

**HR-MS (EI):**  $m/z$  = 307.0211 (berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$ : 307.0208)

**HPLC-Reinheit:** > 99 % ( $\lambda$  = 210 nm)

> 99 % ( $\lambda$  = 254 nm)

**(±)-1-(7,8-Dichlor-1-hydroxy-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-yl)ethanon (108)**



Zu einer auf -65 °C gekühlten Lösung von 0.23 mL (2.4 mmol) Ethylvinylether in 3 mL wasserfreiem THF unter Stickstoff-Atmosphäre, wurden 1.9 mL (3.0 mmol) *t*-Butyllithium (1.6 M in Pentan) zugespritzt. Das Gemisch wurde knapp 2 Stunden gerührt bis es -20 °C erreicht hatte, dann weitere 5 Minuten bei 0 °C. Nach erneutem Abkühlen auf -35 °C wurde eine Lösung von 500 mg (1.97 mmol) 7,8-Dichlor-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-on (**104**) in 7.5 mL wasserfreiem THF unter Stickstoff-Atmosphäre innerhalb weniger Sekunden zugespritzt und eine weitere Stunde bei -35 °C gerührt. Nach anschließendem einstündigem Rühren bei 0 °C sowie 30 Minuten bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mit einer Mischung von 2 N Salzsäure/Methanol (1:1) bis zum sauren pH-Bereich hydrolysiert. Die Extraktion erfolgte mit Ethylacetat (3 x 30 mL) nach Zusatz von 20 mL gesättigter Kochsalz-Lösung. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat/Diethylamin 9:1:0.1) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 130 mg (0.436 mmol / 22 %) brauner Feststoff

**Schmelzpunkt:** 114-116 °C

**Elementaranalyse:** berechnet: C: 56.40 H: 4.39 N: 4.70

gefunden: C: 56.26 H: 4.63 N: 4.50

**<sup>1</sup>H-NMR**  
**(400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):** δ (ppm) = 8.23 (br s, 1H, NH), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 5-H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 6-H), 4.43 (br s, 1H, OH), 2.95 – 2.86 (m, 1H, 4-H), 2.76 – 2.65 (m, 1H, 4-H), 2.33 – 2.16 (m, 1H, 2-H), 2.15 (s, 3H, 2'-H), 2.14 – 2.02 (m, 2H, 3-H),

1.98 – 1.91 (m, 1H, 2-H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR**  
**(100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  (ppm) = 210.2 (C=O), 135.1 (C-8a), 133.6 (C-9a), 127.2 (C-4b), 126.5 (C-7), 121.8 (C-6), 118.5 (C-5), 116.9 (C-4a), 115.4 (C-8), 76.6 (C-1), 35.8 (C-2), 24.9 (C-2'), 21.2 (C-4), 20.2 (C-3).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3321, 2940, 2843, 2358, 1709, 1618, 1450, 1357, 1227, 1160, 1095, 907, 798, 756

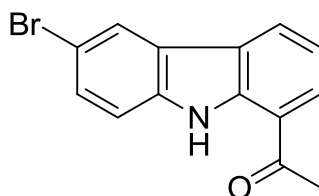
**MS (CI):**  $m/z$  (rel. Int. in %) = 302 (5), 300 (15), 298 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ] (25), 284 (10), 282 (65), 280 (100), 256 (15), 254 (20)

**MS (EI):**  $m/z$  (rel. Int. in %) = 299 [ $\text{M}^{++}$ ] (2), 297 (2), 258 (10), 256 (65), 254 (100), 219 (10), 217 (10), 200 (10), 55 (10)

**HR-MS (EI):**  $m/z$  = 297.0337 (berechnet für  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{NO}_2$ : 297.0323)

**HPLC-Reinheit:** 92 % ( $\lambda$  = 210 nm)  
 78 % ( $\lambda$  = 254 nm)

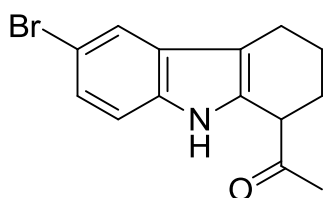
**1-(6-Brom-9*H*-carbazol-1-yl)ethanon (109),**  
**(±)-1-(6-Brom-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-yl)ethanon (110),**  
**6-Brom-2-ethyliden-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-on (125)**



Hauptprodukt (**109**)

$C_{14}H_{10}BrNO$

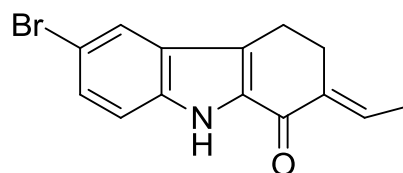
$M_r = 288.14 \text{ g/mol}$



Nebenprodukt (**110**)

$C_{14}H_{14}BrNO$

$M_r = 292.17 \text{ g/mol}$



Nebenprodukt (**125**)

$C_{14}H_{12}BrNO$

$M_r = 290.16 \text{ g/mol}$

200 mg (0.649 mmol) 1-(6-Brom-1-hydroxy-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-yl)ethanon (**107**) wurden in 5 mL Eisessig gelöst, mit 1 mL konzentrierter Schwefelsäure versetzt und 30 Minuten bei 75 °C gerührt. Nach dem Abkühlen erfolgte die Alkalisierung mit 6 N Natronlauge sowie die anschließende Extraktion mit Ethylacetat (3 x 20 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat 9:0.5) aufgereinigt.

Elutionsreihenfolge:

1. Hauptprodukt (**109**,  $R_f$ : 0.85)
2. Nebenprodukt (**110**,  $R_f$ : 0.71)
3. Nebenprodukt (**125**,  $R_f$ : 0.61)

**Hauptprodukt (109):**

**Ausbeute:** 60 mg (0.21 mmol / 32 %) gelbbrauner Feststoff

**Schmelzpunkt:** 230-231 °C

**Elementaranalyse:** berechnet: C: 58.36 H: 4.86 N: 4.86

gefunden: C: 55.22 H: 4.03 N: 4.14

**<sup>1</sup>H-NMR**  
**(500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):** δ (ppm) = 10.65 (br s, 1H, NH), 8.27 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.0 Hz, 1H, 4-H), 8.23 (s, 1H, 5-H), 8.03 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.0 Hz, 1H, 2-H), 7.56 (dd, *J* = 8.6 Hz, 1.9 Hz, 1H, 7-H), 7.45 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 8-H), 7.31 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, 3-H), 2.73 (s, 3H, 2'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR**  
**(125 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):** δ (ppm) = 200.5 (C=O), 139.6 (C-9a), 139.0 (C-8a), 129.5 (C-7), 129.1 (C-2), 126.5 (C-4), 124.1 (C-4b), 124.0 (C-4a), 123.5 (C-5), 120.1 (C-1), 119.1 (C-3), 113.3 (C-8), 113.2 (C-6), 26.9 (C-2').

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3419, 3313, 2360, 1645, 1585, 1492, 1387, 1338, 1297, 1272, 1224, 1197, 1136, 1053, 972, 865, 798, 748, 697, 614, 518

**MS (CI):** *m/z* (rel. Int. in %) = 290 (85) [M<sup>+</sup> + H], 288 (100), 209 (10)

**MS (EI):** *m/z* (rel. Int. in %) = 289 [M<sup>+</sup>] (100), 287 (95), 274 (55), 272 (55), 246 (30), 244 (30), 165 (30), 137 (15), 83 (15), 69 (10)

**HR-MS (EI):** *m/z* = 286.9957 (berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>BrNO: 286.9946)

**HPLC-Reinheit:** > 99 % (λ = 210 nm)

> 99 % (λ = 254 nm)

**Nebenprodukt (110):**

**Ausbeute:** 30 mg (0.10 mmol / 16 %) beiger Feststoff



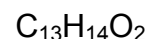
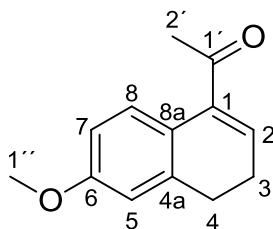
<b>Schmelzpunkt:</b>	69-71 °C
<b>Elementaranalyse:</b>	berechnet: C: 57.55 H: 4.83 N: 4.79 gefunden: C: 56.03 H: 4.67 N: 4.32
<b><sup>1</sup>H-NMR</b> <b>(400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	$\delta$ (ppm) = 8.45 (br s, 1H, NH), 7.59 (s, 1H, 5-H), 7.22 – 7.19 (m, 2H, 7-H, 8-H), 3.79 (t, $J$ = 7.4 Hz, 1H, 1-H), 2.78 – 2.59 (m, 2H, 4-H), 2.43 – 2.31 (m, 1H, 2-H), 2.25 (s, 3H, 2'-H), 2.10 – 2.02 (m, 1H, 3-H), 2.02 – 1.93 (m, 1H, 2-H), 1.89 – 1.78 (m, 1H, 3-H).
<b><sup>13</sup>C-NMR</b> <b>(100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	$\delta$ (ppm) = 209.5 (C=O), 135.2 (C-8a), 132.7 (C-9a), 129.4 (C-4b), 124.6 (C-7), 121.1 (C-5), 112.7 (C-8), 112.5 (C-6), 111.9 (C-4a), 48.3 (C-1), 28.2 (C-2'), 27.3 (C-2), 22.6 (C-3), 20.9 (C-4).
<b>IR (CHCl<sub>3</sub>-Film):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3363, 2925, 2853, 2362, 1702, 1654, 1465, 1442, 1356, 1309, 1273, 1234, 1171, 1048, 800
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 294 [M <sup>+</sup> + H] (95), 292 (100), 250 (10), 248 (10), 213 (20), 170 (10)
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 293 [M <sup>+</sup> ] (35), 291 (35), 266 (10), 264 (10), 250 (100), 248 (100), 168 (60), 154 (10)
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 291.0287 (berechnet für C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> BrNO: 291.0259)

### Nebenprodukt (125):

<b>Ausbeute:</b>	15 mg (0.052 mmol / 8 %)	hellgelbe Kristalle
<b><sup>1</sup>H-NMR</b> <b>(500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	$\delta$ (ppm) = 9.68 (br s, 1H, NH), 7.82 (dd, $J$ = 1.9 Hz, 0.6 Hz, 1H, 5-H), 7.43 (dd, $J$ = 8.8 Hz, 1.9 Hz, 1H, 7-H), 7.38 (dd, $J$ = 8.8 Hz, 0.6 Hz, 1H, 8-H), 6.96 (qd, $J$ = 7.2 Hz, 1.6 Hz, 1H, 1'-H), 3.06 – 2.98 (m, 2H, 4-H), 2.99 – 2.92 (m, 2H, 3-H), 1.93 (dt, $J$ = 7.2 Hz, 1.0 Hz, 3H, 2'-H).	
<b><sup>13</sup>C-NMR</b>	$\delta$ (ppm) = 181.1 (C=O), 137.5 (C-8a), 136.7 (C-2), 134.2 (C-1'), 133.7 (C-9a), 130.0 (C-7), 128.1 (C-4a, C-4b),	

<b>(125 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	124.3 (C-5), 114.7 (C-8), 113.7 (C-6), 26.3 (C-3), 21.2 (C-4), 14.4 (C-2).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3423, 2360, 2343, 1654, 1648, 1560, 1458, 1438, 1383, 943, 800, 758, 650, 602, 558
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 292 [M <sup>+</sup> + H] (100), 290 (100), 266 (10), 211 (10)
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 291 [M <sup>+</sup> ] (100), 289 (100), 275 (15), 262 (25), 260 (20), 247 (10), 222 (10), 209 (25), 181 (20), 167 (30), 154 (10), 128 (20), 101 (10), 76 (15), 63 (10)
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 289.0109 (berechnet für C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> BrNO: 289.0102)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	87 % ( $\lambda$ = 210 nm) 74 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**1-(6-Methoxy-3,4-dihydronaphthalin-1-yl)ethanon (113)**



$$M_r = 202.25 \text{ g/mol}$$

Zu einer auf  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlten Lösung von 0.58 mL (6.1 mmol) Ethylvinylether in 3 mL wasserfreiem THF unter Stickstoff-Atmosphäre, wurden 3.8 mL (6.1 mmol) *t*-Butyllithium (1.6 M in Pentan) zugespritzt. Das Gemisch wurde knapp 2 Stunden gerührt bis es  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  erreicht hatte, dann weitere 5 Minuten bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Nach erneutem Abkühlen auf  $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$  wurde eine Lösung von 705 mg (4.00 mmol) 6-Methoxy-1-tetralon in 5 mL wasserfreiem THF unter Stickstoff-Atmosphäre innerhalb weniger Sekunden zugespritzt und eine weitere Stunde bei  $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Nach anschließendem einstündigem Rühren bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  sowie 30 Minuten bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mit einer Mischung von 2 N Salzsäure/Methanol (1:1) bis zum sauren pH-Bereich hydrolysiert. Die Extraktion erfolgte mit Ethylacetat (3 x 30 mL) nach Zusatz von 20 mL gesättigter Kochsalz-Lösung. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 9:5) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 230 mg (1.14 mmol / 29 %) gelbes Öl

**Elementaranalyse:** berechnet: C: 77.20 H: 6.98

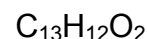
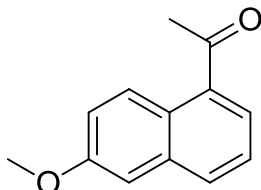
gefunden: C: 75.67 H: 6.95

**$^1\text{H-NMR}$**   
**(500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  (ppm) = 7.68 – 7.63 (m, 1H, 8-H), 6.93 (t,  $J = 4.9\text{ Hz}$ , 1H, 2-H), 6.74 – 6.70 (m, 2H, 5-H, 7-H), 3.79 (s, 3H,  $1''\text{-H}$ ), 2.71 (t,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , 2H, 4-H), 2.42 (s, 3H,  $2'\text{-H}$ ), 2.41 – 2.37 (m, 2H, 3-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**   $\delta$  (ppm) = 199.6 (C=O), 159.3 (C-6), 139.1 (C-1), 138.7 (C-

<b>(100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	4a), 138.1 (C-2), 128.4 (C-8), 124.3 (C-8a), 113.8 (C-5), 111.2 (C-7), 55.2 (C-1''), 28.3 (C-4), 27.9 (C-2'), 24.1 (C-3).
<b>IR (CHCl<sub>3</sub>-Film):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 2999, 2940, 2834, 1671, 1605, 1565, 1495, 1427, 1350, 1303, 1250, 1163, 1124, 1040, 964, 915, 847, 826, 722, 677, 640
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 203 [M <sup>+</sup> + H] (100)
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 202 [M <sup>+</sup> ] (90), 159 (100), 144 (55), 128 (20), 115 (30), 91 (10), 77 (10), 63 (10), 51 (10)
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 202.0989 (berechnet für C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub> : 2020994)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	> 99 % ( $\lambda$ = 210 nm) > 99 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**1-(6-Methoxynaphthalin-1-yl)ethanon (114)**



$$M_r = 200.23 \text{ g/mol}$$

100 mg (0.494 mmol) 1-(6-Methoxy-3,4-dihydronaphthalin-1-yl)ethanon (**113**) wurden in 4 mL Eisessig gelöst, mit 1 mL konzentrierter Schwefelsäure versetzt und 30 Minuten bei 75 °C gerührt. Nach dem Abkühlen erfolgte die Alkalisierung mit 6 N Natronlauge sowie die Extraktion mit Ethylacetat (3 x 20 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 1:1) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 40 mg (0.20 mmol / 40 %) gelber Feststoff

**Schmelzpunkt:** 54-56 °C (Lit.<sup>306</sup>: 66 °C)

**Elementaranalyse:** berechnet: C: 77.98 H: 6.04

gefunden: C: 77.19 H: 6.11

**<sup>1</sup>H-NMR**  
**(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 8.69 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, 8-H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 4-H), 7.81 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, 2-H), 7.46 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, 3-H), 7.26 (dd, *J* = 9.4 Hz, 2.7, 1H, 7-H), 7.16 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, 5-H), 3.93 (s, 3H, 1''-H), 2.73 (s, 3H, 2'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR**  
**(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 202.2 (C=O), 157.9 (C-6), 135.7 (C-4a), 135.4 (C-1), 132.1 (C-4), 127.9 (C-8), 126.8 (C-2), 125.7 (C-8a), 125.1 (C-3), 120.7 (C-7), 106.5 (C-5), 55.5 (C-1'), 30.1 (C-2').

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3422, 3004, 2939, 2835, 1667, 1623, 1595, 1508, 1471, 1428, 1373, 1360, 1328, 1254, 1229, 1197, 1170, 1125, 1080, 1026, 951, 916, 849, 831, 791, 757,

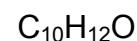
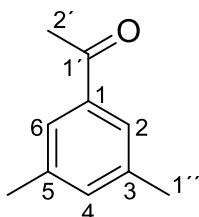
685, 592, 571, 459

**MS (CI):**  $m/z$  (rel. Int. in %) = 201 [ $M^+ + H$ ] (100), 192 (5)

**MS (EI):**  $m/z$  (rel. Int. in %) = 200 [ $M^{+\bullet}$ ] (55), 185 (100), 157 (60), 142 (20), 128 (15), 114 (20), 63 (15)

**HR-MS (EI):**  $m/z$  = 200.0837 (berechnet für  $C_{13}H_{12}O_2$ : 200.0837)

### 1-(3,5-Dimethylphenyl)ethanon (115)



$$M_r = 148.20 \text{ g/mol}$$

Zu einer auf  $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$  gekühlten Lösung von  $402\text{ }\mu\text{L}$  ( $4.20\text{ mmol}$ ) Ethylvinylether in  $4\text{ mL}$  wasserfreiem THF unter Stickstoff-Atmosphäre, wurden  $2.68\text{ mL}$  ( $5.10\text{ mmol}$ ) *t*-Butyllithium ( $1.9\text{ M}$  in Pentan) zugespritzt. Das Gemisch wurde knapp  $2\text{ Stunden}$  gerührt bis es  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  erreicht hatte, dann weitere  $5\text{ Minuten}$  bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Nach erneutem Abkühlen auf  $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$  wurden  $0.37\text{ mL}$  ( $2.7\text{ mmol}$ ) 3,5-Dimethyl-2-cyclohexen-1-on innerhalb weniger Sekunden zugespritzt und eine weitere Stunde bei  $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Nach anschließendem einstündigem Rühren bei  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  sowie  $30\text{ Minuten}$  bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mit einer Mischung von  $2\text{ N}$  Salzsäure/Methanol ( $1:1$ ) bis zum sauren pH-Bereich hydrolysiert. Nach der Extraktion mit dreimal je  $20\text{ mL}$  Ethylacetat nach Zusatz von  $10\text{ mL}$  gesättigter Kochsalz-Lösung wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in  $10\text{ mL}$  Eisessig aufgenommen mit  $2\text{ mL}$  konzentrierter Schwefelsäure versetzt und  $30\text{ Minuten}$  bei  $75\text{ }^{\circ}\text{C}$  gerührt. Nach dem Abkühlen erfolgte die Alkalisierung mit  $6\text{ N}$  Natronlauge sowie die anschließende Extraktion dreimal mit je  $20\text{ mL}$  Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Dichlormethan/Petrolether  $9:1$ ) aufgereinigt.

**Ausbeute:**  $70\text{ mg}$  ( $0.47\text{ mmol}$  /  $18\text{ }\%$ ) gelbe Flüssigkeit

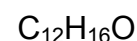
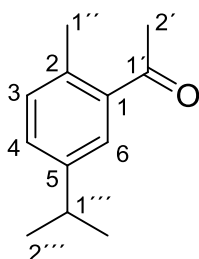
**$^1\text{H-NMR}$**   
**( $500\text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) =  $7.57$  (s,  $2\text{H}$ ,  $2\text{-H}$ ,  $6\text{-H}$ ),  $7.20$  (s,  $1\text{H}$ ,  $4\text{-H}$ ),  $2.58$  (s,  $3\text{H}$ ,  $2'\text{-H}$ ),  $2.37$  (s,  $6\text{H}$ ,  $1''\text{-H}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**   
**( $100\text{ MHz}$ ,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  (ppm) =  $198.6$  ( $\text{C=O}$ ),  $138.1$  ( $\text{C-3}$ ,  $\text{C-5}$ ),  $137.2$  ( $\text{C-1}$ ),  $134.7$  ( $\text{C-4}$ ),  $126.1$  ( $\text{C-2}$ ,  $\text{C-6}$ ),  $26.7$  ( $\text{C-2}'$ ),  $21.2$  ( $\text{C-1}''$ ).

<b>IR (CHCl<sub>3</sub>-Film):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3019, 2923, 2400, 1678, 1606, 1426, 1358, 1307, 1216, 855, 756, 668
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 148 [M <sup>+</sup> ] (45), 133 (100), 105 (80)
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 148.0887 (berechnet für C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O:148.0888)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	> 99 % ( $\lambda$ = 210 nm) > 99 % ( $\lambda$ = 254 nm)



**1-(5-Isopropyl-2-methylphenyl)ethanon (118)**



$M_r = 176.25 \text{ g/mol}$

Zu einer auf  $-65^\circ\text{C}$  gekühlten Lösung von 0.58 mL (6.1 mmol) Ethylvinylether in 3 mL wasserfreiem THF unter Stickstoff-Atmosphäre, wurden 3.8 mL (6.1 mmol) t-Butyllithium (1.6 M in Pentan) zugespritzt. Das Gemisch wurde knapp 2 Stunden gerührt bis es  $-20^\circ\text{C}$  erreicht hatte, dann weitere 5 Minuten bei  $0^\circ\text{C}$ . Nach erneutem Abkühlen auf  $-35^\circ\text{C}$  wurde eine Lösung von 601 mg (4.00 mmol) (R)-(-)-Carvon in 5 mL wasserfreiem THF unter Stickstoff-Atmosphäre innerhalb weniger Sekunden zugespritzt und eine weitere Stunde bei  $-35^\circ\text{C}$  gerührt. Nach anschließendem einstündigem Rühren bei  $0^\circ\text{C}$  sowie 30 Minuten bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mit 8 mL Eisessig sowie 5 mL konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Nach Ende der Gasentwicklung erfolgte die Alkalisierung mit 6 N Natronlauge sowie anschließend die Extraktion mit Ethylacetat (3 x 30 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat 9:0.5) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 205 mg (1.16 mmol / 29 %) dunkles Öl

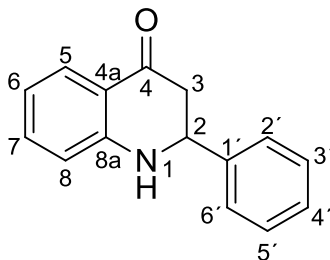
**Elementaranalyse:** berechnet: C: 81.77 H: 9.15

gefunden: C: 77.73 H: 8.54

**$^1\text{H-NMR}$**   
**(500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  (ppm) = 7.53 (d,  $J = 1.9 \text{ Hz}$ , 1H, 6-H), 7.26 (dd,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1.9 Hz, 1H, 4-H), 7.16 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H, 3-H), 2.96 – 2.88 (m, 1H, 1'''-H), 2.55 (s, 3H, 2'-H), 2.44 (s, 3H, 1''-H), 1.25 (d,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ , 6H, 2'''-H).

<b><math>^{13}\text{C}</math>-NMR</b> <b>(125 MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>):</b>	$\delta$ (ppm) = 202.2 (C=O), 146.8 (C-5), 138.3 (C-1), 135.7 (C-2), 132.2 (C-3), 129.8 (C-4), 127.7 (C-6), 34.1 (C-1'''), 29.8 (C-2'), 24.1 (C-2''), 21.1 (C-1'').
<b>IR (<math>\text{CHCl}_3</math>-Film):</b>	$\tilde{\nu}$ ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3400, 2961, 2927, 2870, 2358, 1683, 1531, 1456, 1354, 1245, 1197, 1066, 1035, 953, 889, 828, 723
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 177 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ] (100), 161 (65), 151 (25), 143 (20), 135 (25), 123 (25)
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 176 [ $\text{M}^+$ ] (50), 161 (100), 143 (25), 115 (20), 105 (25), 91 (20)
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 176.1208 (berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}$ : 176.1201)

**(±)-2-Phenyl-2,3-dihydrochinolin-4(1H)-on (119)**



$C_{15}H_{13}NO$

$M_r = 223.27 \text{ g/mol}$

2.06 g (51.6 mmol) Natriumhydroxid wurden vollständig in Ethanol gelöst, anschließend 6.27 mL (51.6 mmol) 2-Aminoacetophenon und 5.21 mL (51.6 mmol) Benzaldehyd zugesetzt. Im Anschluss an das Rühren der Lösung bei Raumtemperatur über Nacht, wurden 100 mL Eiswasser zugegeben und weiter gerührt. Der entstandene gelbbraune Bodensatz wurde abgesaugt, mit 20 mL Eisessig sowie 25 mL Phosphorsäure (85 %ig) versetzt und 90 Minuten unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Der neu entstandene rote Niederschlag wurde abgesaugt und mittels FSC (Elutionsgradient: Isohexan/Diethylether 2:1 → 1:2 → Diethylether) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 6.9 g (31 mmol / 60 %) gelber Feststoff

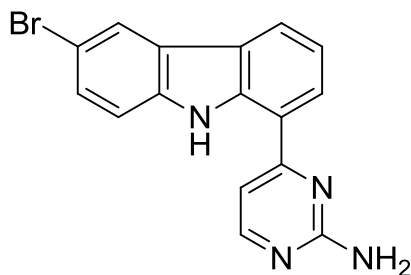
**Schmelzpunkt:** 146-148 °C (Lit.<sup>310</sup>: 149 °C)

**$^1\text{H-NMR}$**   
**(500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  (ppm) = 7.79 (dd,  $J = 8.2 \text{ Hz}, 1.4 \text{ Hz}$ , 1H, 5-H), 7.48 – 7.43 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.41 – 7.36 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.36 – 7.30 (m, 2H, 7-H, 4'-H), 6.78 – 6.73 (m, 2H, 6-H, 8-H), 4.73 (dd  $J = 13.6 \text{ Hz}, 3.8 \text{ Hz}$ , 1H, 2-H), 4.72 (br s, 1H, NH) 2.83 (dd,  $J = 16.2 \text{ Hz}, 13.6 \text{ Hz}$ , 1H, 3-H), 2.70 (ddd,  $J = 16.2 \text{ Hz}, 3.8 \text{ Hz}, 1.5 \text{ Hz}$ , 1H, 3-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**   
**(100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  (ppm) = 193.3 (C=O), 152.1 (C-8a), 141.7 (C-1'), 135.6 (C-7), 129.3 (C-3', C-5'), 128.7 (C-4'), 127.6 (C-5), 127.0 (C-2', C-6'), 119.3 (C-4a), 118.5 (C-6), 116.4 (C-8), 58.7 (C-2), 46.8 (C-3).

<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3333, 3029, 1656, 1605, 1495, 1480, 1453, 1369, 1331, 1302, 1260, 1215, 1153, 1114, 1024, 998, 913, 765, 669, 489
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 224 [M <sup>+</sup> + H] (100)
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 223 [M <sup>+</sup> ] (100), 146 (80), 119 (30), 105 (15), 92 (20), 77 (20), 65 (10), 51 (15)
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 223.0997 (berechnet für C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> NO: 223.0994)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	97 % ( $\lambda$ = 210 nm) > 99 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**4-(6-Brom-9*H*-carbazol-1-yl)pyrimidin-2-amin (130)**



$C_{16}H_{11}BrN_4$

$M_r = 339.19 \text{ g/mol}$

1.03 g (2.19 mmol) 4-(6-Brom-9-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-9*H*-carbazol-1-yl)pyrimidin-2-amin (**134**) wurden in 50 mL THF gelöst, mit 4 mL Flusssäure (40 %ig) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert und nach Zusatz von 20 mL gesättigter Kochsalz-Lösung dreimal mit 40 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Petrolether/Ethylacetat 1:1 → Dichlormethan/Ethanol 1:1) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 485 mg (1.43 mmol / 65 %) gelber Feststoff

**Schmelzpunkt:** 237-239 °C

**Elementaranalyse:** berechnet: C: 56.66 H: 3.27 N: 16.52

gefunden: C: 53.85 H: 3.63 N: 14.50

**$^1\text{H-NMR}$**   
**(500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 12.04 (br s, 1H, 9-NH), 8.47 (d,  $J = 2.0 \text{ Hz}$ , 1H, 5-H), 8.38 (d,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H, 4-H), 8.37 (d,  $J = 5.4 \text{ Hz}$ , 1H, 6'-H), 8.20 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H, 2-H), 7.68 (d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , 1H, 8-H), 7.62 (dd,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , 2.0 Hz, 1H, 7-H), 7.41 (d,  $J = 5.5 \text{ Hz}$ , 1H, 5'-H), 7.32 (t,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H, 3-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**   
**(100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  (ppm) = 163.3 (C-4'), 162.8 (C-2'), 158.2 (C-6'), 137.9 (C-8a), 137.6 (C-9a), 128.0 (C-7), 124.6 (C-2), 123.2 (C-4b), 123.1 (C-4), 122.8 (C-4a), 122.4 (C-5), 118.4 (C-3),

117.9 (C-1), 113.1 (C-8), 110.7 (C-6), 104.4 (C-5').

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3424, 3352, 2362, 1613, 1573, 1542, 1502, 1459, 1351, 1268, 1222, 1050, 804, 791, 744, 631, 597

**MS (CI):**  $m/z$  (rel. Int. in %) = 341 [M<sup>+</sup> + H] (100), 339 (100), 260 (15), 220 (15), 205 (25), 177 (10), 163 (40), 145 (20), 133 (15) 118 (30), 101 (45)

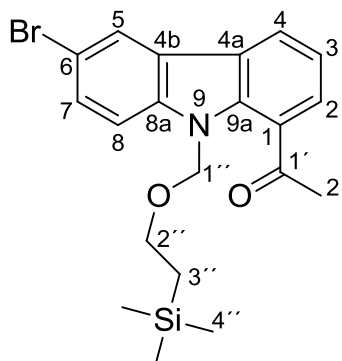
**MS (EI):**  $m/z$  (rel. Int. in %) = 340 [M<sup>+</sup>] (100), 338 (100), 324 (25), 322 (25), 258 (10), 130 (15), 57 (15)

**HR-MS (EI):**  $m/z$  = 338.0139 (berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>4</sub>: 338.0167)

**HPLC-Reinheit:** > 99 % ( $\lambda$  = 210 nm)

> 99 % ( $\lambda$  = 254 nm)

**1-{6-Brom-9-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]-9H-carbazol-1-yl}ethanon (132)**



$C_{20}H_{24}BrNO_2Si$

$M_r = 418.40$  g/mol

922 mg (3.20 mmol) 1-(6-Brom-9H-carbazol-1-yl)ethanon (**109**) wurden unter Stickstoff-Atmosphäre in 30 mL wasserfreiem THF gelöst und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Diese Lösung wurde anschließend einem ebenfalls auf 0 °C gekühlten, 194 mg Natriumhydrid (4.85 mmol, 60 %ig in Mineralöl) enthaltenden Kolben zugespritzt und das Gemisch 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Nach dem Zusetzen von 0.92 mL (4.8 mmol) 2-(Trimethylsilyl)-ethoxymethylchlorid (SEM-Cl) wurde 22 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, die Lösung auf Eiswasser gegossen und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden jeweils einmal mit 30 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 30 mL gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der erhaltene Rückstand mittels FSC (Cyclohexan/Ethylacetat 8:2) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 900 mg (2.15 mmol / 67 %) gelbe Kristalle

**Schmelzpunkt:** 74-76 °C

**Elementaranalyse:** berechnet: C: 57.41 H: 5.78 N: 3.35

gefunden: C: 57.15 H: 5.76 N: 3.28

**<sup>1</sup>H-NMR**  $\delta$  (ppm) = 8.23 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H, 5-H), 8.20 (dd,  $J$  = 7.8 Hz, 1.2 Hz, 1H, 4-H), 7.73 (dd,  $J$  = 7.6 Hz, 1.2 Hz, 1H, 2-H), 7.59 (dd,  $J$  = 8.7 Hz, 2.0 Hz, 1H, 7-H), 7.44 (d,  $J$  = 8.7

**(500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):**

Hz, 1H, 8-H), 7.34 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H, 3-H), 5.68 (s, 2H, 1''-H), 3.08 (t,  $J = 8.3$  Hz, 2H, 2''-H), 2.71 (s, 3H, 2'-H), 0.70 (t,  $J = 8.3$  Hz, 2H, 3''-H), -0.14 (s, 9H, 4''-H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR**

**(125 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**

$\delta$  (ppm) = 201.1 (C=O), 141.1 (C-8a), 135.7 (C-9a), 129.5 (C-7), 127.3 (C-1), 126.9 (C-2), 125.1 (C-4a), 124.8 (C-4b), 123.8 (C-4), 123.3 (C-5), 119.8 (C-3), 113.4 (C-6), 111.7 (C-8), 73.6 (C-1''), 65.4 (C-2''), 29.8 (C-2'), 18.1 (C-3''), -1.6 (C-4'').

**IR (KBr):**

$\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3448, 2951, 2886, 2362, 1664, 1578, 1492, 1458, 1264, 1247, 1203, 1137, 1068, 993, 967, 860, 837, 805, 733, 610

**MS (CI):**

$m/z$  (rel. Int. in %) = 420 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ] (5), 418 (5), 362 (10), 360 (10), 346 (5), 302 (100), 300 (100), 105 (45)

**MS (EI):**

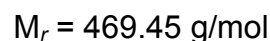
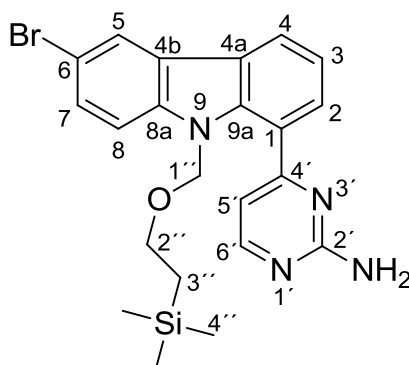
$m/z$  (rel. Int. in %) = 419 [ $\text{M}^{+\bullet}$ ] (5), 417 (5), 390 (5), 346 (40), 344 (35), 301 (10), 272 (10), 102 (10), 73 (100)

**HR-MS (EI):**

$m/z$  = 417.0753 (berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{BrNO}_2\text{Si}$ : 417.0760)



**4-{6-Brom-9-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]-9*H*-carbazol-1-yl}pyrimidin-2-amin (134)**



900 mg (2.15 mmol) 1-(6-Brom-9-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-9*H*-carbazol-1-yl)ethanon (**132**) wurden unter Stickstoff-Atmosphäre in 25 mL wasserfreiem DMF gelöst und nach Zugabe von 885 µL (4.23 mmol) Brederick's Reagenz eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Eine Mischung von 1.2 g (6.5 mmol) Guanidiniumcarbonat mit 580 mg (4.20 mmol) Kaliumcarbonat wurde zugesetzt dann weitere 18 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 25 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie 25 mL gesättigter Kochsalz-Lösung versetzt und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Dichlormethan/Ethanol 9:1) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 960 mg (2.04 mmol / 95 %) hellgelber Feststoff

**Schmelzpunkt:** 128-129 °C

**Elementaranalyse:** berechnet: C: 56.29 H: 5.37 N: 11.93

gefunden: C: 56.00 H: 5.29 N: 11.72

**<sup>1</sup>H-NMR**  
**(500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):** δ (ppm) = 8.39 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, 6'-H), 8.24 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, 5-H), 8.13 (dd, *J* = 7.7 Hz, 1.3 Hz, 1H, 4-H), 7.57 (dd, *J* = 8.7 Hz, 2.0 Hz, 1H, 7-H), 7.47 – 7.42 (m, 2H, 2-H, 8-H), 7.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, 3-H), 6.94 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H, 5'-H), 5.53 (s, 2H, 1''-H), 3.03 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H, 2''-H),

0.63 (t,  $J = 8.2$  Hz, 2H, 3''-H), -0.17 (s, 9H, 4''-H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR**

**(125 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**

$\delta$  (ppm) = 167.8 (C-4'), 163.0 (C-2'), 159.0 (C-6'), 140.8 (C-8a), 137.5 (C-9a), 129.3 (C-2, C-7), 125.4 (C-4b), 124.8 (C-1), 124.7 (C-4a), 123.2 (C-5), 121.8 (C-4), 120.5 (C-3), 113.4 (C-6), 112.2 (C-5', C-8), 74.2 (C-1''), 65.6 (C-2''), 18.0 (C-3''), -1.5 (C-4'').

**IR ( $\text{CHCl}_3$ -Film):**

$\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3330, 2923, 2361, 1736, 1618, 1571, 1456, 1249, 1214, 1072, 858, 837, 800, 748

**MS (CI):**

$m/z$  (rel. Int. in %) = 471 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ] (30), 469 (30), 369 (15), 367 (15), 353 (100), 205 (10), 105 (25)

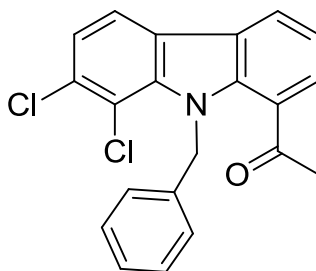
**MS (EI):**

$m/z$  (rel. Int. in %) = 470 [ $\text{M}^{++}$ ] (5), 468 (5), 397 (25), 395 (20), 369 (65), 367 (65), 353 (15), 351 (15), 341 (30), 339 (30), 272 (10), 260 (10), 73 (100)

**HR-MS (EI):**

$m/z = 468.1010$  (berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{BrNO}_2\text{Si}$ : 468.0981)

**1-(9-Benzyl-7,8-dichlor-9*H*-carbazol-1-yl)ethanon (135)**



$C_{21}H_{15}Cl_2NO$

$M_r = 368.26 \text{ g/mol}$

300 mg (1.08 mmol) 1-(7,8-Dichlor-9*H*-carbazol-1-yl)ethanon (**35**) wurden in 10 mL wasserfreiem THF unter Stickstoff-Atmosphäre gelöst und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Nach Zugabe von 65 mg (1.6 mmol) Natriumhydrid (60 %ig in Mineralöl) wurde 1 Stunde bei 0 °C gerührt, langsam 193 µL (1.62 mmol) Benzylbromid zugetropft und weitere 5 Stunden bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 20 mL Wasser versetzt und dreimal mit je 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Petrolether/Dichlormethan 1:1) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 125 mg (0.339 mmol / 31 %)      blassgelber Feststoff

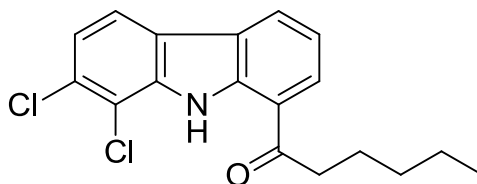
**Schmelzpunkt:** 159-161 °C

**$^1\text{H-NMR}$**   
**(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 8.16 (d,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H, 4-H), 7.93 (d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , 1H, 5-H), 7.54 (d,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 1H, 2-H), 7.40 (d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , 1H, 6-H), 7.26 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1H, 3-H), 7.13 – 7.07 (m, 3H, 3'''-H, 4'''-H, 5'''-H), 6.62 – 6.55 (m, 2H, 2'''-H, 6'''-H), 6.18 (s, 2H, 1''-H), 2.23 (s, 3H, 2'-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**   
**(100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 201.2 (C=O), 139.1 (C-8a), 138.0 (C-9a), 137.7 (C-1'''), 132.3 (C-7), 128.7 (C-3''', C-5'''), 127.3 (C-1), 127.2 (C-4'''), 127.1 (C-2), 126.8 (C-2''', C-6'''), 125.3 (C-4a), 124.5 (C-4b), 123.6 (C-4), 122.7 (C-6), 119.9 (C-3), 118.9 (C-5), 116.0 (C-8), 49.8 (C-1''), 29.5 (C-2').

<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3447, 2368, 2345, 1678, 1654, 1637, 1577, 1560, 1491, 1458, 1448, 1411, 1354, 1253, 1180, 1161, 908, 875, 781, 740, 725, 694
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 372 (5), 370 (30), 368 [M <sup>+</sup> + H] (35), 328 (70), 326 (100), 248 (20), 131 (10)
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 371 (1), 369 (10), 367 [M <sup>+</sup> ] (15), 247 (20), 219 (10), 170 (10), 91 (100), 65 (10)
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 367.0527 (berechnet für C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> NO: 367.0531)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	> 99 % ( $\lambda$ = 210 nm) > 99 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**1-(7,8-Dichlor-9*H*-carbazol-1-yl)hexan-1-on (136)**



$C_{18}H_{17}Cl_2NO$

$M_r = 334.24 \text{ g/mol}$

300 mg (1.08 mmol) 1-(7,8-Dichlor-9*H*-carbazol-1-yl)ethanon (**35**) wurden in 10 mL wasserfreiem THF unter Stickstoff-Atmosphäre gelöst und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Nach Zugabe von 130 mg (3.26 mmol) Natriumhydrid (60 %ig in Mineralöl) wurde 1 Stunde bei 0 °C gerührt, langsam 600 µL (5.25 mmol) Butyliodid zugetropft und weitere 6 Stunden bei 60 °C gerührt. Anschließend wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 20 mL Wasser versetzt und dreimal mit je 20 mL einer Mischung von Ethylacetat und Diethylether (1:1) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Petrolether/Dichlormethan 4:1) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 70 mg (0.21 mmol / 19 %) gelber Feststoff

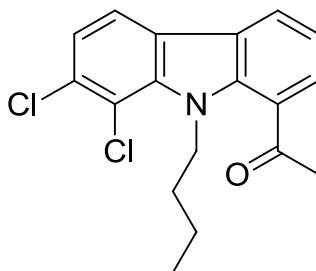
**Schmelzpunkt:** 83-85 °C

**$^1\text{H-NMR}$**   
**(500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  (ppm) = 10.71 (br s, 1H, NH), 8.24 (d,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H, 4-H), 8.06 (d,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H, 2-H), 7.91 (d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , 1H, 5-H), 7.35 (d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 1H, 6-H), 7.34 (t,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H, 3-H), 3.13 (t,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 2H, 2'-H), 1.85 – 1.77 (m, 2H, 3'-H), 1.47 – 1.36 (m, 4H, 4'-H, 5'-H), 0.97 – 0.92 (m, 3H, 6'-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**   
**(100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  (ppm) = 202.8 (C-1'), 139.5 (C-9a), 138.6 (C-8a), 129.9 (C-7), 128.3 (C-2), 126.4 (C-4), 125.0 (C-4a), 122.3 (C-4b), 122.1 (C-6), 120.2 (C-1), 119.9 (C-3), 119.6 (C-5), 115.4 (C-8), 38.8 (C-2'), 32.0 (C-4'), 24.6 (C-3'), 23.0 (C-5'), 14.2 (C-6').

<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3423, 2946, 2862, 2360, 2343, 1660, 1618, 1591, 1498, 1465, 1425, 1375, 1296, 1259, 1239, 1195, 1161, 1104, 922, 786, 765, 747, 727, 610, 587, 529
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 338 (10), 336 [M <sup>+</sup> + H] (70), 334 (100), 262 (10), 101 (10)
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 337 (15), 335 [M <sup>+</sup> ] (65), 333 (75), 316 (15), 291 (10), 277 (65), 279 (95), 264 (65), 262 (100), 235 (45), 208 (15), 198 (15), 164 (15), 142 (10), 55 (50)
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 333.0695 (berechnet für C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> NO: 333.0687)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	66 % ( $\lambda$ = 210 nm) 39 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**1-(9-Butyl-7,8-dichlor-9H-carbazol-1-yl)ethanon (137)**



$C_{18}H_{17}Cl_2NO$

$M_r = 334.24 \text{ g/mol}$

300 mg (1.08 mmol) 1-(7,8-Dichlor-9H-carbazol-1-yl)ethanon (**35**) wurden in 10 mL wasserfreiem THF unter Stickstoff-Atmosphäre gelöst und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Nach Zugabe von 52 mg (1.3 mmol) Natriumhydrid (60 %ig in Mineralöl) wurde 45 Minuten bei 0 °C gerührt, langsam 150 µL (1.32 mmol) Butyliodid zugetropft und weitere 5 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 20 mL Wasser wurde dreimal mit je 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 2:1) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 30 mg (0.090 mmol / 8 %) dunkelbraunes Harz

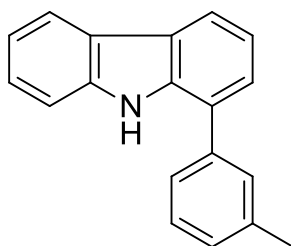
**$^1H$ -NMR**  
**(400 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):**  $\delta$  (ppm) = 8.15 (dd,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1.2 Hz, 1H, 4-H), 7.92 (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 1H, 5-H), 7.70 (dd,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1.2 Hz, 1H, 2-H), 7.39 (d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , 1H, 6-H), 7.31 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1H, 3-H), 4.69 (t,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 2H, 1'-H), 2.75 (s, 3H, 2'-H), 1.43 – 1.37 (m, 2H, 2''-H), 0.99 (m, 2H, 3''-H), 0.76 (t,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 3H, 4''-H).

**$^{13}C$ -NMR**  
**(100 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):**  $\delta$  (ppm) = 201.4 (C-1'), 139.5 (C-9a), 139.1 (C-8a), 132.0 (C-7), 127.7 (C-2), 127.1 (C-1), 125.5 (C-4b), 125.4 (C-4a), 123.8 (C-4), 122.7 (C-6), 120.1 (C-3), 119.2 (C-5), 116.4 (C-8), 47.4 (C-1''), 31.8 (C-2''), 30.3 (C-2'), 20.0 (C-3''), 13.8 (C-4'').

<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3425, 2958, 2929, 2871, 2359, 1681, 1586, 1487, 1453, 1415, 1365, 1306, 1249, 1187, 1161, 1068, 895, 784, 744
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 338 (5), 336 [M <sup>+</sup> + H] (30), 334 (55), 278 (10), 84 (100)
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 335 [M <sup>+</sup> ] (50), 333 (60), 262 (55), 222 (100), 210 (45), 181 (45), 167 (20), 151 (40), 125 (40), 114 (20), 93 (25), 74 (50), 66 (60), 53 (15)
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 333.0685 (berechnet für C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> NO: 333.0687)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	> 99 % ( $\lambda$ = 210 nm) > 99 % ( $\lambda$ = 254 nm)



**1-(*m*-Tolyl)-9*H*-carbazol (138)**



$C_{19}H_{15}N$

$M_r = 257.33 \text{ g/mol}$

100 mg (0.406 mmol) 1-Brom-9*H*-carbazol (**40**) wurden zusammen mit 62 mg (0.46 mmol) 3-Tolylboronsäure und 47 mg (0.046 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspritzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten lang mit Stickstoff durchströmt wurde, wurde die trübe Suspension für 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Reaktionslösung 1 mL einer 2 M Natriumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten lang Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 10 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 70 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 40 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Isohexan/Methanol 15:2) aufgereinigt.

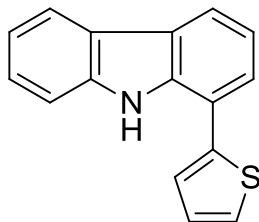
**Ausbeute:** 41 mg (0.16 mmol / 39 %) weißer Feststoff

**Schmelzpunkt:** 59-61 °C

**$^1\text{H-NMR}$**   
**(500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  (ppm) = 8.46 (br s, 1H, NH), 8.11 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H, 5-H), 8.07 (d,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H, 4-H), 7.54 – 7.49 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.47 – 7.40 (m, 4H, 2-H, 7-H, 8-H, 5'-H), 7.32 (t,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 1H, 3-H), 7.29 – 7.23 (m, 2H, 6-H, 4'-H), 2.48 (s, 3H, 3'- $\text{CH}_3$ ).

<b><math>^{13}\text{C}</math>-NMR</b> <b>(100 MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>):</b>	$\delta$ (ppm) = 139.9 (C-8a), 139.5 (C-3'), 139.3 (C-1'), 137.6 (C-9a), 129.5 (C-5'), 129.4 (C-2'), 128.7 (C-4'), 126.3 (C-7), 126.0 (C-2), 125.7 (C-6'), 125.6 (C-1), 123.9 (C-4a), 123.8 (C-4b), 120.7 (C-5), 120.2 (C-3), 119.9 (C-6), 119.7 (C-4), 111.1 (C-8), 21.7 (C-3'-CH <sub>3</sub> ).
<b>IR (<math>\text{CHCl}_3</math>-Film):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3432, 3057, 2924, 2854, 1605, 1502, 1455, 1405, 1319, 1232, 1123, 802, 786, 749, 706
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 258 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ] (100)
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 257 [ $\text{M}^{+\bullet}$ ] (100), 241 (20), 127 (15)
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 257.1208 (berechnet für C <sub>19</sub> H <sub>15</sub> N: 257.1204)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	94 % ( $\lambda$ = 210 nm) 94 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**1-(Thiophen-2-yl)-9*H*-carbazol (139)**



$C_{16}H_{11}NS$

$M_r = 249.33 \text{ g/mol}$

100 mg (0.406 mmol) 1-Brom-9*H*-carbazol (**40**) wurden zusammen mit 59 mg (0.46 mmol) 2-Thienylboronsäure und 47 mg (0.046 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspritzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten lang mit Stickstoff durchströmt wurde, wurde die trübe Suspension für 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Reaktionslösung 1 mL einer 2 M Natriumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten lang Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 10 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 70 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 40 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Petrolether/Diethylether 15:1) aufgereinigt.

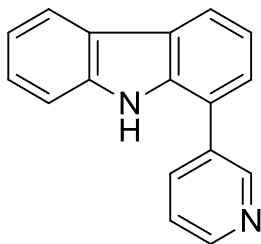
**Ausbeute:** 82 mg (0.33 mmol / 81 %)      blassgelber Feststoff

**Schmelzpunkt:** 121-123 °C

**$^1\text{H-NMR}$**   
**(400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  (ppm) = 8.66 (br s, 1H, NH), 8.10 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H, 5-H), 8.06 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H, 4-H), 7.57 (dd,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 1.0 Hz, 1H, 2-H), 7.50 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 1H, 8-H), 7.48 – 7.41 (m, 3H, 7-H, 4'-H, 5'-H), 7.28 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1H, 3-H), 7.27 – 7.23 (m, 2H, 6-H, 3'-H).

<b><math>^{13}\text{C}</math>-NMR</b> <b>(100 MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>):</b>	$\delta$ (ppm) = 141.3 (C-2'), 140.0 (C-8a), 137.2 (C-9a), 128.5 (C-3'), 126.6 (C-7), 125.9 (C-5'), 125.6 (C-2), 125.3 (C-4'), 124.4 (C-4a), 123.7 (C-4b), 120.8 (C-5), 120.3 (C-4), 120.2 (C-3, C-6), 118.3 (C-1), 111.3 (C-8).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3433, 3103, 2924, 2853, 1593, 1490, 1455, 1419, 1314, 1262, 1232, 1119, 843, 797, 753, 710, 613, 568, 483
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 250 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ] (100)
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 249 [ $\text{M}^{+\bullet}$ ] (100), 204 (65), 125 (10), 102 (10), 57 (10)
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 249.0606 (berechnet für $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NS}$ : 249.0612)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	> 99 % ( $\lambda$ = 210 nm) > 99 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**1-(Pyridin-3-yl)-9H-carbazol (140)**



$C_{17}H_{12}N_2$

$M_r = 244.29 \text{ g/mol}$

100 mg (0.406 mmol) 1-Brom-9H-carbazol (**40**) wurden zusammen mit 57 mg (0.46 mmol) 3-Pyridinboronsäure und 47 mg (0.046 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspritzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten lang mit Stickstoff durchströmt wurde, wurde die trübe Suspension für 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Reaktionslösung 1 mL einer 2 M Natriumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten lang Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 10 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 70 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 40 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Diethylether) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 25 mg (0.1 mmol / 25 %)      blassgelber Feststoff

**Schmelzpunkt:** 182-184 °C

**$^1\text{H-NMR}$**   
**(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 9.63 (br s, 1H, NH), 9.07 (d,  $J = 1.6 \text{ Hz}$ , 1H, 2'-H), 8.55 (dd,  $J = 4.8 \text{ Hz}$ , 1.4 Hz, 1H, 6'-H), 8.13 (d,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 1H, 4-H), 8.12 (d,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 1H, 5-H), 7.96 (dt,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1.8 Hz, 1H, 4'-H), 7.46 – 7.38 (m, 4H, 2-H, 7-H, 8-H, 5'-H), 7.34 (t,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 1H, 3-H), 7.25 (ddd,  $J = 7.8$

Hz, 6.7 Hz, 1.5 Hz, 1H, 6-H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR**  
**(100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 149.5 (C-2'), 148.5 (C-6'), 140.2 (C-8a), 137.8 (C-9a), 136.3 (C-4'), 135.4 (C-3'), 126.4 (C-7), 126.1 (C-2), 124.3 (C-4a, C-5'), 123.5 (C-4b), 121.5 (C-1), 120.7 (C-4, C-5), 120.0 (C-3), 119.8 (C-6), 111.2 (C-8).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3444, 3168, 2362, 1623, 1601, 1499, 1474, 1457, 1426, 1400, 1331, 1317, 1241, 1221, 1176, 1124, 1027, 1002, 950, 795, 753, 736, 710, 670, 635, 577, 493

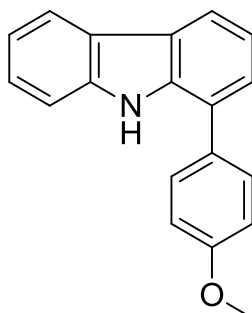
**MS (CI):**  $m/z$  (rel. Int. in %) = 245 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ] (100)

**MS (EI):**  $m/z$  (rel. Int. in %) = 244 [ $\text{M}^{+\bullet}$ ] (100), 217 (10), 122 (15), 108 (10), 96 (15)

**HR-MS (EI):**  $m/z$  = 244.1009 (berechnet für  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2$ : 244.1001)

**HPLC-Reinheit:** > 99 % ( $\lambda$  = 210 nm)  
 > 99 % ( $\lambda$  = 254 nm)

**1-(4-Methoxyphenyl)-9H-carbazol (141)**



$C_{19}H_{15}NO$

$M_r = 273.33 \text{ g/mol}$

100 mg (0.406 mmol) 1-Brom-9H-carbazol (**40**) wurden zusammen mit 70 mg (0.46 mmol) 4-Methoxyphenylboronsäure und 47 mg (0.046 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspritzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten lang mit Stickstoff durchströmt wurde, wurde die trübe Suspension für 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Reaktionslösung 1 mL einer 2 M Natriumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten lang Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 15 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 70 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 40 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Isohexan/Diethylether 8:2) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 36 mg (0.13 mmol / 32 %)      blassgelber Feststoff

**Schmelzpunkt:** 128-130 °C

**$^1\text{H-NMR}$**   
**(400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  (ppm) = 8.43 (br s, 1H, NH), 8.10 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H, 5-H), 8.04 (d,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1H, 4-H), 7.63 (d,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 2H, 2'-H, 6'-H), 7.45 – 7.38 (m, 3H, 2-H, 7-H, 8-H), 7.30 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1H, 3-H), 7.24 (ddd,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ , 6.6 Hz, 1.6 Hz, 1H,

6-H), 7.09 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 3.88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**  
**(100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 159.6 (C-4'), 139.9 (C-8a), 137.7 (C-9a), 131.6 (C-1'), 129.8 (C-2', C-6'), 126.3 (C-7), 125.9 (C-2), 125.2 (C-1), 123.8 (C-4a, C-4b), 120.7 (C-5), 120.3 (C-3), 119.8 (C-6), 119.3 (C-4), 115.0 (C-3', C-5'), 111.1 (C-8).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3355, 2924, 2854, 1609, 1514, 1494, 1455, 1427, 1403, 1320, 1297, 1266, 1235, 1173, 1109, 1030, 830, 799, 748, 588, 511

**MS (CI):**  $m/z$  (rel. Int. in %) = 274 [M<sup>+</sup> + H] (100)

**MS (EI):**  $m/z$  (rel. Int. in %) = 273 [M<sup>+</sup>] (100), 268 (30), 229 (15), 137 (10), 114 (10)

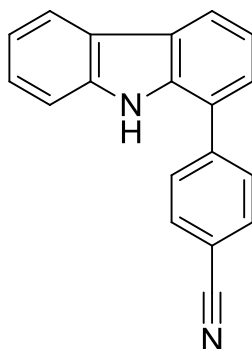
**HR-MS (EI):**  $m/z$  = 273.1158 (berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>NO: 273.1154)

**HPLC-Reinheit:** > 99 % ( $\lambda$  = 210 nm)

> 99 % ( $\lambda$  = 254 nm)



**4-(9*H*-Carbazol-1-yl)benzonitril (142)**



$C_{19}H_{12}N_2$

$M_r = 268.31 \text{ g/mol}$

100 mg (0.406 mmol) 1-Brom-9*H*-carbazol (**40**) wurden zusammen mit 68 mg (0.46 mmol) 4-Cyanophenylboronsäure und 47 mg (0.046 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspritzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten lang mit Stickstoff durchströmt wurde, wurde die trübe Suspension für 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Reaktionslösung 1 mL einer 2 M Natriumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten lang Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 15 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 80 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 40 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Petrolether/Dichlormethan 1:1) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 85 mg (0.32 mmol / 78 %) weißer Feststoff

**Schmelzpunkt:** 258-260 °C

**$^1\text{H-NMR}$**   $\delta$  (ppm) = 8.43 (br s, 1H, NH), 8.15 (d,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1H, 4-H), 8.13 (d,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ , 1H, 5-H), 7.89 – 7.83 (m, 4H, 2'-H, 3'-H, 5'-H, 6'-H), 7.50 – 7.44 (m, 3H, 2-H, 7-H, 8-H), 7.36

**(400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**

(t,  $J = 7.6$  Hz, 1H, 3-H), 7.28 (ddd,  $J = 7.9$  Hz, 6.7 Hz, 1.5 Hz, 1H, 6-H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR**

**(100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**

$\delta$  (ppm) = 144.2 (C-4'), 140.0 (C-8a), 137.3 (C-9a), 133.6 (C-2', C-6'), 129.4 (C-3', C-5'), 126.7 (C-7), 126.3 (C-2), 124.5 (C-4a), 123.6 (C-1, C-4b), 121.0 (C-5), 120.8 (C-4), 120.5 (C-3), 120.3 (C-6), 119.2 (CN), 111.6 (C-1'), 111.3 (C-8).

**IR (KBr):**

$\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3442, 3373, 2923, 2228, 1601, 1455, 1321, 1232, 1214, 1122, 851, 796, 751, 731, 608, 591, 577, 534

**MS (CI):**

$m/z$  (rel. Int. in %) = 269 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ] (100)

**MS (EI):**

$m/z$  (rel. Int. in %) = 268 [ $\text{M}^{+\bullet}$ ] (100), 241 (5), 121 (5)

**HR-MS (EI):**

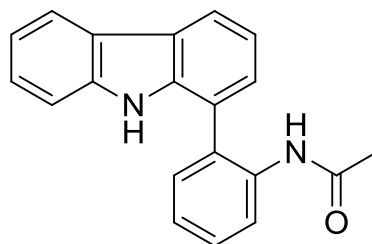
$m/z$  = 268.1007 (berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{N}_2$ : 268.1001)

**HPLC-Reinheit:**

94 % ( $\lambda = 210$  nm)

93 % ( $\lambda = 254$  nm)

***N*-(2-(9*H*-Carbazol-1-yl)phenyl)acetamid (143)**



$C_{20}H_{16}N_2O$

$M_r = 300.35 \text{ g/mol}$

74 mg (0.30 mmol) 1-Brom-9*H*-carbazol (**40**) wurden zusammen mit 61 mg (0.31 mmol) 2-Acetamidophenylboronsäure und 39 mg (0.034 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspritzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten lang mit Stickstoff durchströmt wurde, wurde die trübe Suspension für 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Reaktionslösung 1 mL einer 2 M Natriumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten lang Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 10 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 70 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 40 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat 2:1) aufgereinigt.

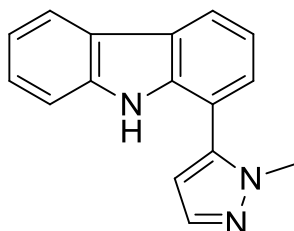
**Ausbeute:** 55 mg (0.18 mmol / 60 %)                      blassgrauer Feststoff

**Schmelzpunkt:** 173-175 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**                      δ (ppm) = 8.31 (br s, 1H, 9-NH), 8.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, 6'-H), 8.15 (dd, *J* = 6.1 Hz, 2.8 Hz, 1H, 4-H), 8.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, 5-H), 7.47 – 7.41 (m, 2H, 4'-H, 5'-H), 7.41 – 7.39 (m, 2H, 7-H, 8-H), 7.37 – 7.34 (m, 2H, 2-H, 3-H), 7.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, 3'-H), 7.25 (ddd, *J* = 8.0 Hz, 7.8 Hz, 2.6

	Hz, 1H, 6-H), 7.11 (br s, 1H, 1'-NH), 1.76 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ).
<b><sup>13</sup>C-NMR</b> <b>(100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	δ (ppm) = 169.2 (C=O), 140.1 (C-8a), 138.2 (C-9a), 136.1 (C-1'), 131.0 (C-5'), 129.4 (C-2'), 129.2 (C-4'), 127.0 (C-2), 126.7 (C-7), 125.2 (C-3'), 124.1 (C-4a), 123.6 (C-4b), 122.9 (C-6'), 120.9 (C-1), 120.8 (C-5), 120.7 (C-4), 120.2 (C-3), 120.1 (C-6), 111.3 (C-8), 24.6 (CH <sub>3</sub> ).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3399, 3315, 3056, 1688, 1581, 1518, 1444, 1416, 1367, 1322, 1306, 1287, 1239, 752, 737, 616, 579, 534, 482
<b>MS (CI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %) = 301 [M <sup>+</sup> + H] (100), 259 (10), 212 (15)
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %) = 300 [M <sup>+</sup> ] (80), 282 (5), 258 (100), 241 (10), 169 (10)
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 300.1267 (berechnet für C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O: 300.1263)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	87 % (λ = 210 nm) 89 % (λ = 254 nm)

**1-(1-Methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-9*H*-carbazol (144)**



$C_{16}H_{13}N_3$

$M_r = 247.29 \text{ g/mol}$

100 mg (0.406 mmol) 1-Brom-9*H*-carbazol (**40**) wurden zusammen mit 68 mg (0.46 mmol) 1-Methyl-1*H*-pyrazol-5-boronsäurepinacolester und 47 mg (0.046 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspitzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten lang mit Stickstoff durchströmt wurde, wurde die trübe Suspension für 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Reaktionslösung 1 mL einer 2 M Natriumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten lang Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 15 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 80 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 40 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat 2:1) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 90 mg (0.36 mmol / 88 %)                      blassgelber Feststoff

**Schmelzpunkt:** 219-221 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**  
**(400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):** δ (ppm) = 9.14 (br s, 1H, NH), 8.16 (d,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H, 4-H), 8.13 (d,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ , 1H, 5-H), 7.60 (d,  $J = 1.9 \text{ Hz}$ , 1H, 3'-H), 7.52 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 1H, 8-H), 7.45 (ddd,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 7.0 Hz, 1.1 Hz, 1H, 7-H), 7.39 (dd,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 1.2 Hz, 1H, 2-H), 7.33 (t,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 1H, 3-H), 7.26 (ddd,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ ,

6.9 Hz, 1.1 Hz, 1H, 6-H), 6.51 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H, 4'-H), 3.76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**  
**(125 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 140.2 (C-8a, C-5'), 139.2 (C-3'), 138.7 (C-9a), 126.9 (C-2), 126.6 (C-7), 124.0 (C-4a), 123.5 (C-4b), 121.2 (C-4), 120.8 (C-5), 120.1 (C-6), 119.6 (C-3), 114.0 (C-1), 111.4 (C-8), 106.8 (C-4'), 37.5 (CH<sub>3</sub>).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3431, 3166, 3094, 1624, 1607, 1498, 1456, 1420, 1388, 1320, 1279, 1239, 1221, 1122, 988, 931, 803, 786, 753, 744, 709, 630, 470

**MS (CI):**  $m/z$  (rel. Int. in %) = 248 [M<sup>+</sup> + H] (100)

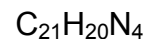
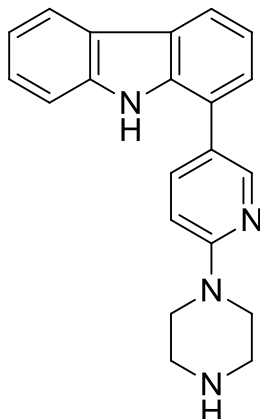
**MS (EI):**  $m/z$  (rel. Int. in %) = 247 [M<sup>+</sup>] (100), 231 (10), 219 (40), 191 (10), 124 (15), 110 (10)

**HR-MS (EI):**  $m/z$  = 247.1107 (berechnet für C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>: 247.1109)

**HPLC-Reinheit:** 92 % ( $\lambda$  = 210 nm)

92 % ( $\lambda$  = 254 nm)

**1-[6-(Piperazin-1-yl)pyridin-3-yl]-9H-carbazol (145)**



$$M_r = 328.41 \text{ g/mol}$$

100 mg (0.406 mmol) 1-Brom-9H-carbazol (**40**) wurden zusammen mit 133 mg (0.460 mmol) 6-(Piperazin-1-yl)pyridin-3-boronsäurepinacolester und 47 mg (0.046 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspritzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten lang mit Stickstoff durchströmt wurde, wurde die trübe Suspension für 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Reaktionslösung 1 mL einer 2 M Natriumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten lang Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 20 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 90 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 40 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Dichlormethan/Methanol 6:1) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 70 mg (0.21 mmol / 52 %) weißer Feststoff

**Schmelzpunkt:** 253-256 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 11.16 (br s, 1H, 9-NH), 8.48 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, 2'-H), 8.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, 5-H), 8.08 (d, *J* = 7.6 Hz,

1H, 4-H), 7.84 (dd,  $J = 8.8$  Hz, 2.4 Hz, 1H, 4'-H), 7.53 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, 8-H), 7.37 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, 7-H), 7.34 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, 2-H), 7.23 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H, 3-H), 7.16 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, 6-H), 6.98 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, 5'-H), 3.51 (t,  $J = 4.4$  Hz, 4H, 2''-H, 6''-H), 3.17 (br s, 1H, 4''-NH), 2.82 (t,  $J = 4.4$  Hz, 4H, 3''-H, 5''-H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR**

**(100 MHz, DMSO- $d_6$ ):**

$\delta$  (ppm) = 158.5 (C-6'), 146.8 (C-2'), 140.2 (C-8a), 137.6 (C-4'), 137.1 (C-9a), 125.6 (C-2), 125.1 (C-7), 123.2 (C-4a, C-3'), 122.5 (C-4b), 122.1 (C-1), 120.1 (C-5), 119.2 (C-3), 118.9 (C-4), 118.7 (C-6), 111.6 (C-8), 107.0 (C-5'), 45.8 (C-2'', C-6''), 45.5 (C-3'', C-5'').

**IR (KBr):**

$\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3422, 3055, 2949, 2817, 2361, 1606, 1544, 1498, 1483, 1457, 1401, 1313, 1269, 1243, 1220, 1178, 1115, 1010, 892, 834, 795, 750, 453

**MS (CI):**

$m/z$  (rel. Int. in %) = 329 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ] (100)

**MS (EI):**

$m/z$  (rel. Int. in %) = 328 [ $\text{M}^{+*}$ ] (65), 298 (20), 286 (65), 272 (75), 259 (100), 243 (35), 217 (10), 164 (10), 143 (20), 122 (10), 56 (20)

**HR-MS (EI):**

$m/z$  = 328.1689 (berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4$ : 328.1688)

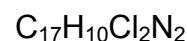
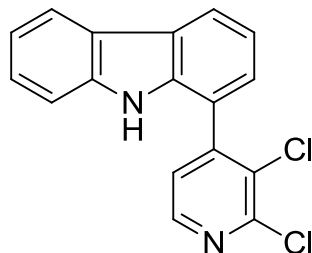
**HPLC-Reinheit:**

94 % ( $\lambda = 210$  nm)

95 % ( $\lambda = 254$  nm)



**1-(2,3-Dichlorpyridin-4-yl)-9H-carbazol (146)**



$$M_r = 313.18 \text{ g/mol}$$

100 mg (0.406 mmol) 1-Brom-9H-carbazol (**40**) wurden zusammen mit 126 mg (0.460 mmol) 2,3-Dichlorpyridin-4-boronsäurepinacolester und 47 mg (0.046 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspritzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten lang mit Stickstoff durchströmt wurde, wurde die trübe Suspension für 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Reaktionslösung 1 mL einer 2 M Natriumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten lang Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 20 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 90 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 40 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat 9:1) aufgereinigt.

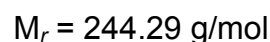
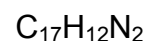
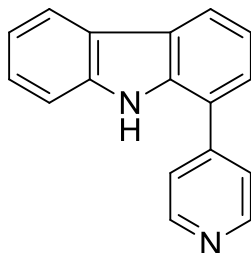
**Ausbeute:** 10 mg (0.032 mmol / 8 %) hellbrauner Feststoff

**Schmelzpunkt:** 235-237 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**  
**(400 MHz, C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>):** δ (ppm) = 8.39 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, 6'-H), 8.24 – 8.18 (m, 2H, NH, 4-H), 8.13 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, 5-H), 7.51 – 7.45 (m, 2H, 7-H, 8-H), 7.43 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, 5'-H), 7.39 – 7.35 (m, 2H, 2-H, 3-H), 7.33 – 7.26 (m, 1H, 6-H).

<b><math>^{13}\text{C}</math>-NMR</b> <b>(100 MHz, <math>\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4</math>):</b>	$\delta$ (ppm) = 150.5 (C-4'), 148.4 (C-2'), 146.8 (C-6'), 139.3 (C-8a), 136.3 (C-9a), 129.6 (C-3'), 126.5 (C-7), 126.1 (C-2), 125.3 (C-5'), 123.6 (C-4a), 122.7 (C-4b), 121.4 (C-4), 120.4 (C-5), 120.0 (C-6), 119.5 (C-3), 119.4 (C-1), 111.0 (C-8).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3429, 3253, 2922, 2363, 2344, 1624, 1602, 1570, 1501, 1456, 1422, 1354, 1321, 1241, 1223, 1195, 1119, 1048, 1029, 1009, 848, 799, 749, 739, 722, 628, 529
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 317 (15), 315 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ] (70), 313 (100), 279 (20), 263 (10), 149 (25)
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 316 (15), 314 [ $\text{M}^{+\bullet}$ ] (70), 312 (100), 277 (75), 262 (20), 241 (75), 214 (35), 199 (20), 183 (35), 149 (35), 138 (40), 125 (20), 121 (50), 108 (70), 94 (55), 77 (40), 71 (35), 63 (30), 57 (50), 51 (55)
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 312.0226 (berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2$ : 312.0221)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	88 % ( $\lambda$ = 210 nm) 92 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**1-(Pyridin-4-yl)-9H-carbazol (147)**



100 mg (0.406 mmol) 1-Brom-9H-carbazol (**40**) wurden zusammen mit 57 mg (0.46 mmol) 4-Pyridinboronsäure und 47 mg (0.046 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspritzen von 5 mL 1,4-Dioxan, welches zuvor 10 Minuten lang mit Stickstoff durchströmt wurde, wurde die trübe Suspension für 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden der Reaktionslösung 2 mL einer 2 M Natriumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten lang Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 10 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 120 °C, einer Leistung von 100 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 40 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat 2:1) aufgereinigt.

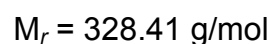
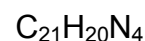
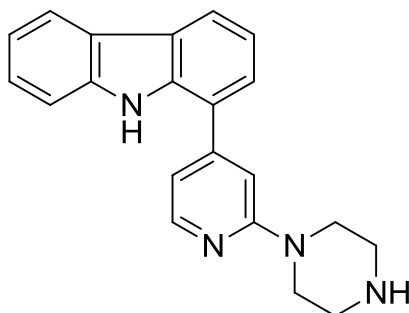
**Ausbeute:** 48 mg (0.20 mmol / 49 %)      blassgelber Feststoff

**Schmelzpunkt:** 269-271 °C

**$^1\text{H-NMR}$**   
**(500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 11.28 (br s, 1H, NH), 8.75 (dd,  $J = 4.6 \text{ Hz}$ , 1.4 Hz, 2H, 2'-H), 8.22 (d,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H, 4-H), 8.17 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H, 5-H), 7.75 (dd,  $J = 4.5 \text{ Hz}$ , 1.5 Hz, 2H, 3'-H), 7.56 (d,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 1H, 8-H), 7.51 (d,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 1H, 2-H), 7.42 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1H, 7-H), 7.31 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1H, 3-H), 7.20 (t,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 1H, 6-H).

<b><math>^{13}\text{C}</math>-NMR</b> <b>(100 MHz, DMSO-<math>d_6</math>):</b>	$\delta$ (ppm) = 150.2 (C-2'), 146.0 (C-4'), 140.3 (C-8a), 136.7 (C-9a), 126.0 (C-7), 125.7 (C-2), 123.7 (C-4a), 123.3 (C-3'), 122.3 (C-4b), 121.8 (C-1), 121.0 (C-4), 120.3 (C-5), 119.3 (C-3), 119.1 (C-6), 111.6 (C-8).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3442, 3136, 3059, 2977, 2893, 2364, 1600, 1542, 1505, 1457, 1405, 1329, 1243, 1225, 1181, 1123, 1066, 1007, 995, 835, 794, 748, 703, 616, 508
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 245 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ] (100)
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 244 [ $\text{M}^{+\bullet}$ ] (100), 217 (10), 122 (10), 108 (10), 96 (10)
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 244.0975 (berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2$ : 244.1001)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	94 % ( $\lambda$ = 210 nm) 94 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**1-[2-(Piperazin-1-yl)pyridin-4-yl]-9H-carbazol (148)**



200 mg (0.813 mmol) 1-Brom-9H-carbazol (**40**) wurden zusammen mit 266 mg (0.920 mmol) 2-(Piperazin-1-yl)pyridin-4-boronsäurepinacolester und 94 mg (0.081 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspritzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten lang mit Stickstoff durchströmt wurde, wurde die trübe Suspension für 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Reaktionslösung 1 mL einer 2 M Natriumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten lang Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 20 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 90 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 40 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Dichlormethan/Methanol 9:1) aufgereinigt. Anschließend wurde der erhaltene Feststoff zusätzlich im Ultraschallbad in 5 mL einer Mischung von Wasser, Methanol und Ethanol suspendiert, abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 225 mg (0.685 mmol / 84 %) weißer Feststoff

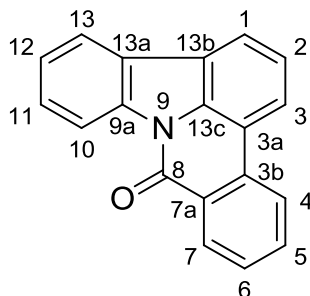
**Schmelzpunkt:** 202-204 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 8.63 (br s, 1H, 9-NH), 8.33 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, 6'-H), 8.11 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, 4-H, 5-H), 7.46 – 7.40 (m,

	3H, 2-H, 7-H, 8-H), 7.31 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, 3-H), 7.26 (td, $J = 7.8$ Hz, 2.3 Hz, 1H, 6-H), 6.95 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, 5'-H), 6.89 (s, 1H, 3'-H), 3.62 – 3.50 (m, 4H, 2''-H, 6''-H), 3.03 – 2.90 (m, 4H, 3''-H, 5''-H), 1.66 (br s, 1H, 4''-NH).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-NMR</b> <b>(100 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>):</b>	$\delta$ (ppm) = 160.5 (C-2'), 148.7 (C-6'), 148.4 (C-4'), 139.5 (C-8a), 137.0 (C-9a), 126.2 (C-7), 125.3 (C-2), 123.9 (C-4a), 123.4 (C-1), 123.3 (C-4b), 120.5 (C-4, C-5), 119.8 (C-3), 119.7 (C-6), 113.0 (C-5'), 110.8 (C-8), 106.4 (C-3'), 46.4 (C-2'', C-6''), 45.9 (C-3'', C-5'').
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3423, 3058, 2958, 2922, 2360, 2344, 1713, 1603, 1534, 1492, 1441, 1418, 1361, 1339, 1321, 1235, 1178, 1117, 1012, 982, 827, 799, 753, 745, 669, 620, 535
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 329 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ] (100), 240 (30), 101 (10)
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 328 [ $\text{M}^{+*}$ ] (45), 286 (45), 298 (20), 272 (100), 260 (65), 243 (40), 216 (10), 143 (15), 122 (10), 108 (10), 56 (20)
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z = 328.1691$ (berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4$ : 328.1688)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	93 % ( $\lambda = 210$ nm) 91 % ( $\lambda = 254$ nm)

**8*H*-Indolo[3,2,1-*de*]phenanthridin-8-on (151),**

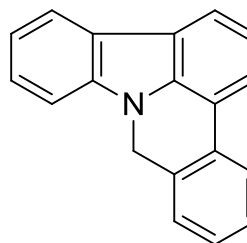
**8*H*-Indolo[3,2,1-*de*]phenanthridin (152)**



**(151)**

$C_{19}H_{11}NO$

$M_r = 269.30 \text{ g/mol}$



**(152)**

$C_{19}H_{13}N$

$M_r = 255.31 \text{ g/mol}$

100 mg (0.406 mmol) 1-Brom-9*H*-carbazol (**40**) wurden zusammen mit 69 mg (0.46 mmol) 2-Formylphenylboronsäure und 47 mg (0.046 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspritzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten lang mit Stickstoff durchströmt wurde, wurde die trübe Suspension für 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Reaktionslösung 1 mL einer 2 M Natriumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten lang Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 15 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 90 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Petrolether/Dichlormethan 1:1) aufgereinigt.

Elutionsreihenfolge:

1. **152**,  $R_f$ : 0.68
2. **151**,  $R_f$ : 0.33

**151:**

<b>Ausbeute:</b>	41 mg (0.15 mmol / 37 %)	weißer Feststoff
<b>Schmelzpunkt:</b>	224-226 °C (Lit. <sup>307</sup> : 225 °C)	
<b>Elementaranalyse:</b>	berechnet: C: 84.74 H: 4.12 N: 5.20 gefunden: C: 83.08 H: 4.41 N: 4.90	
<b><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	$\delta$ (ppm) = 8.80 (ddd, $J$ = 8.1 Hz, 1.0 Hz, 0.7 Hz, 1H, 10-H), 8.64 (ddd, $J$ = 8.0 Hz, 1.4 Hz, 0.5 Hz, 1H, 7-H), 8.25 (ddd, $J$ = 7.9 Hz, 1.0 Hz, 0.5 Hz, 1H, 4-H), 8.09 (dd, $J$ = 7.8 Hz, 0.7 Hz, 1H, 1-H), 8.02 (ddd, $J$ = 7.7 Hz, 1.2 Hz, 0.7 Hz, 1H, 13-H), 7.99 (dd, $J$ = 7.6 Hz, 0.8 Hz, 1H, 3-H), 7.79 (ddd, $J$ = 8.0 Hz, 7.2 Hz, 1.4 Hz, 1H, 5-H), 7.63 (ddd, $J$ = 8.0 Hz, 7.2 Hz, 1.1 Hz, 1H, 6-H), 7.59 (ddd, $J$ = 8.3 Hz, 7.2 Hz, 1.2 Hz, 1H, 11-H), 7.52 (t, $J$ = 7.7 Hz, 1H, 2-H), 7.47 (td, $J$ = 7.5 Hz, 1.1 Hz, 1H, 12-H).	
<b><sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	$\delta$ (ppm) = 160.0 (C-8), 138.5 (C-9a), 134.1 (C-13c), 133.8 (C-3b), 132.9 (C-5), 129.3 (C-7), 128.3 (C-6), 128.0 (C-11), 127.7 (C-7a), 126.4 (C-13a), 124.9 (C-12), 124.4 (C-13b), 124.0 (C-2), 122.4 (C-4), 120.9 (C-3), 120.7 (C-13), 120.2 (C-1), 117.3 (C-10), 117.1 (C-3a).	
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3423, 3037, 2923, 2361, 1663, 1600, 1505, 1466, 1445, 1421, 1351, 1339, 1304, 1271, 1153, 1125, 957, 873, 759, 732, 688, 655, 614, 569, 474	
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 270 [ $M^+$ + H] (100), 256 (45)	
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 269 [ $M^{+*}$ ] (100), 254 (20), 241 (15), 149 (10), 121 (10), 97 (15), 85 (15), 71 (20), 57 (35)	
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 269.0844 (berechnet für C <sub>19</sub> H <sub>11</sub> NO: 269.0841)	
<b>HPLC-Reinheit:</b>	> 99 % ( $\lambda$ = 210 nm) > 99 % ( $\lambda$ = 254 nm)	

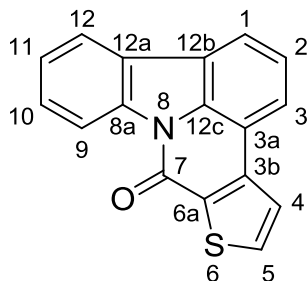


**152:**

<b>Ausbeute:</b>	40 mg (0.15 mmol / 37 %)	hellbrauner Feststoff
<b>Schmelzpunkt:</b>	156-158 °C (Lit. <sup>315</sup> : 178-182 °C)	
<b>Elementaranalyse:</b>	berechnet:	C: 89.38      H: 5.13      N: 5.49
	gefunden:	C: 85.07      H: 5.16      N: 5.19
<b><sup>1</sup>H-NMR</b> <b>(400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	$\delta$ (ppm) = 8.06 (dd, $J$ = 7.8 Hz, 1.1 Hz, 1H, 13-H), 7.91 (d, $J$ = 7.7 Hz, 1H, 4-H), 7.88 (d, $J$ = 7.8 Hz, 1H, 1-H), 7.69 (d, $J$ = 7.5 Hz, 1H, 3-H), 7.47 (ddd, $J$ = 8.2 Hz, 7.1 Hz, 1.2 Hz, 1H, 11-H), 7.37 (d, $J$ = 8.2 Hz, 1H, 10-H), 7.36 – 7.27 (m, 2H, 5-H, 6-H), 7.27 – 7.24 (m, 1H, 7-H), 7.25 (ddd, $J$ = 8.1 Hz, 7.2 Hz, 1.1 Hz, 1H, 12-H), 7.15 (t, $J$ = 7.6 Hz, 1H, 2-H), 5.47 (s, 2H, 8-H).	
<b><sup>13</sup>C-NMR</b> <b>(100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	$\delta$ (ppm) = 140.4 (C-9a), 137.4 (C-13c), 130.3 (C-7a), 130.2 (C-3b), 128.3 (C-6), 128.2 (C-5), 128.0 (C-7), 125.9 (C-11), 123.6 (C-13a), 122.9 (C-4), 121.4 (C-13b), 121.2 (C-13), 120.5 (C-1), 120.0 (C-2), 119.8 (C-12), 118.0 (C-3a), 117.9 (C-3), 109.2 (C-10), 45.9 (C-8).	
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3442, 3049, 2923, 2842, 2361, 1675, 1604, 1587, 1507, 1497, 1468, 1444, 1434, 1342, 1309, 1238, 1132, 744	
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 256 [ $M^+$ + H] (100), 79 (30)	
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 255 [ $M^+$ ] (60), 254 (100), 127 (15)	
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 255.1051 (berechnet für C <sub>19</sub> H <sub>13</sub> N: 255.1048)	
<b>HPLC-Reinheit:</b>	69 % ( $\lambda$ = 210 nm)	
	67 % ( $\lambda$ = 254 nm)	

**7*H*-Thieno[3',2':4,5]pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-7-on (154),**

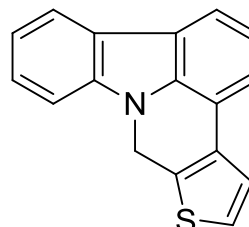
**7*H*-Thieno[3',2':4,5]pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol (155)**



**(154)**

C<sub>17</sub>H<sub>9</sub>NOS

M<sub>r</sub> = 275.32 g/mol



**(155)**

C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>NS

M<sub>r</sub> = 261.34 g/mol

150 mg (0.610 mmol) 1-Brom-9*H*-carbazol (**40**) wurden zusammen mit 106 mg (0.680 mmol) 2-Formylthiophen-3-boronsäure und 79 mg (0.068 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspritzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten lang mit Stickstoff durchströmt wurde, wurde die trübe Suspension für 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Reaktionslösung 1 mL einer 2 M Natriumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten lang Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 15 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 90 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Petrolether/Dichlormethan 1:1) aufgereinigt.

Elutionsreihenfolge:

1. **155**, R<sub>f</sub>: 0.78
2. **154**, R<sub>f</sub>: 0.18

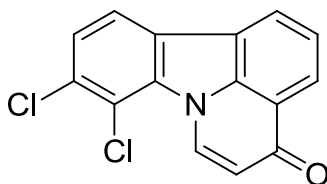
**154:**

<b>Ausbeute:</b>	42 mg (0.15 mmol / 25 %)	hellbrauner Feststoff
<b>Schmelzpunkt:</b>	213-216 °C	
<b>Elementaranalyse:</b>	berechnet: C: 74.16 H: 3.29 N: 5.09	
	gefunden: C: 73.22 H: 3.74 N: 4.77	
<b><sup>1</sup>H-NMR</b> <b>(400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	$\delta$ (ppm) = 8.66 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H, 9-H), 8.02 (d, $J$ = 7.6 Hz, 1H, 12-H), 8.00 (d, $J$ = 7.5 Hz, 1H, 1-H), 7.87 (d, $J$ = 5.2 Hz, 1H, 5-H), 7.86 (d, $J$ = 2.6 Hz, 1H, 3-H), 7.74 (d, $J$ = 5.2 Hz, 1H, 4-H), 7.56 (ddd, $J$ = 8.1 Hz, 7.4 Hz, 1.3 Hz, 1H, 10-H), 7.50 (t, $J$ = 7.7 Hz, 1H, 2-H), 7.46 (td, $J$ = 7.5 Hz, 1.1 Hz, 1H, 11-H).	
<b><sup>13</sup>C-NMR</b> <b>(100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	$\delta$ (ppm) = 156.7 (C-7), 142.6 (C-3b), 138.9 (C-8a), 135.4 (C-12c), 134.6 (C-5), 133.2 (C-6a), 128.4 (C-10), 126.9 (C-12a), 125.2 (C-11), 124.4 (C-12b, C-2), 123.1 (C-4), 121.7 (C-3), 121.4 (C-1), 121.3 (C-12), 117.2 (C-9), 115.9 (C-3a).	
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3425, 3060, 2923, 2368, 1664, 1608, 1524, 1490, 1441, 1397, 1337, 1282, 1125, 807, 767, 756, 736	
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 276 [ $M^+$ + H] (100), 97 (15), 79 (100), 73 (20)	
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 275 [ $M^{+*}$ ] (100), 203 (10), 123 (10)	
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 275.0398 (berechnet für C <sub>17</sub> H <sub>9</sub> NOS: 275.0405)	
<b>HPLC-Reinheit:</b>	95 % ( $\lambda$ = 210 nm) > 99 % ( $\lambda$ = 254 nm)	

**155:**

<b>Ausbeute:</b>	40 mg (0.15 mmol / 25 %)	brauner Feststoff
<b>Schmelzpunkt:</b>	168-171 °C	
<b>Elementaranalyse:</b>	berechnet: C: 78.13 H: 4.24 N: 5.36	
	gefunden: C: 73.67 H: 4.61 N: 5.81	
<b><sup>1</sup>H-NMR</b> <b>(400 MHz, C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>):</b>	$\delta$ (ppm) = 8.09 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H, 12-H), 7.87 (d, $J$ = 7.9 Hz, 1H, 1-H), 7.51 (t, $J$ = 7.7 Hz, 1H, 10-H), 7.47 (d, $J$ = 5.1 Hz, 1H, 5-H), 7.45 – 7.42 (m, 1H, 3-H), 7.40 (d, $J$ = 5.2 Hz, 1H, 4-H), 7.37 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H, 9-H), 7.30 (t, $J$ = 7.5 Hz, 1H, 11-H), 7.16 (t, $J$ = 7.6 Hz, 1H, 2-H), 5.74 (s, 2H, 7-H).	
<b><sup>13</sup>C-NMR</b> <b>(100 MHz, C<sub>2</sub>D<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>):</b>	$\delta$ (ppm) = 139.5 (C-8a), 135.9 (C-12c), 132.2 (C-6a), 129.6 (C-3b), 125.6 (C-10), 125.3 (C-4), 123.5 (C-12a), 122.3 (C-5), 121.0 (C-12), 120.0 (C-12b), 119.6 (C-2, C-11), 119.5 (C-1), 117.9 (C-3), 115.9 (C-3a), 108.6 (C-9), 44.0 (C-7).	
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3417, 3092, 2924, 2851, 2361, 1661, 1601, 1495, 1449, 1431, 1376, 1344, 1331, 1316, 1279, 1241, 1145, 1124, 912, 748, 726	
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 262 [M <sup>+</sup> + H] (100), 168 (15)	
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 261 [M <sup>+</sup> ] (60), 260 (100), 130 (20)	
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 261.0621 (berechnet für C <sub>17</sub> H <sub>11</sub> NS: 261.0612)	
<b>HPLC-Reinheit:</b>	44 % ( $\lambda$ = 210 nm)	
	58 % ( $\lambda$ = 254 nm)	

**8,9-Dichlor-4*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-4-on (163)**



$C_{15}H_7Cl_2NO$

$M_r = 288.13 \text{ g/mol}$

40 mg (0.14 mmol) 1-(7,8-Dichlor-9*H*-carbazol-1-yl)ethanon (**35**) wurden unter Stickstoff-Atmosphäre in 2.5 mL wasserfreiem DMF gelöst und nach Zugabe von 60  $\mu\text{L}$  (0.29 mmol) Bredereck's Reagenz über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung mit 3 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie 5 mL gesättigter Kochsalz-Lösung versetzt und anschließend dreimal mit je 10 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat 1:1) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 29 mg (0.10 mmol / 72 %) hellbrauner Feststoff

**Schmelzpunkt:** 218-220 °C

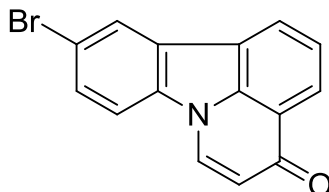
**$^1\text{H-NMR}$**   
**(500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  (ppm) = 9.16 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 1H, 6-H), 8.24 (dd,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ , 0.9 Hz, 1H, 3-H), 8.22 (dd,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 0.9 Hz, 1H, 1-H), 7.91 (d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , 1H, 11-H), 7.66 (t,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H, 2-H), 7.52 (d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , 1H, 10-H), 6.41 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 1H, 5-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**   
**(125 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  (ppm) = 179.0 (C=O), 138.8 (C-11c), 135.3 (C-7a), 135.0 (C-6), 133.3 (C-9), 127.4 (C-11a), 126.2 (C-10), 125.6 (C-2), 125.3 (C-1), 125.1 (C-3), 124.6 (C-11b), 123.8 (C-3a), 120.8 (C-11), 117.9 (C-8), 115.6 (C-5).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3364, 3296, 3164, 2366, 1638, 1572, 1503, 1458, 1431, 1347, 1272, 1218, 1159, 820, 780, 734, 668, 610, 579, 546, 514

<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 292 [ $M^+ + H$ ] (10), 290 (60), 288 (100), 255 (25)
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 291 (10), 289 (60), 287 [ $M^{++}$ ] (100), 263 (3), 261 (15), 259 (20), 253 (15), 224 (10), 198 (15), 188 (10), 130 (10), 112 (10), 99 (10)
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 286.9898 (berechnet für $C_{15}H_7Cl_2NO$ : 286.9905)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	92 % ( $\lambda$ = 210 nm) Kein Peak ( $\lambda$ = 254 nm)

**10-Brom-4*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-4-on (164)**



$C_{15}H_8BrNO$

$M_r = 298.13 \text{ g/mol}$

160 mg (0.555 mmol) 1-(6-Brom-9*H*-carbazol-1-yl)ethanon (**109**) wurden unter Stickstoff-Atmosphäre in 4 mL wasserfreiem DMF gelöst und nach Zugabe von 236  $\mu\text{L}$  (1.12 mmol) Bredereck's Reagenz über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionslösung mit 3 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie 5 mL gesättigter Kochsalz-Lösung versetzt und mit Ethylacetat extrahiert (3 x 30 mL). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat 1:1) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 42 mg (0.14 mmol / 25 %) hellbrauner Feststoff

**Schmelzpunkt:** 206-208 °C

**$^1\text{H-NMR}$**   
**(500 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 8.98 (d,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H, 6-H), 8.59 – 8.55 (m, 2H, 1-H, 11-H), 8.14 (d,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H, 3-H), 8.11 (d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , 1H, 8-H), 7.80 (dd,  $J = 8.7 \text{ Hz}$ , 1.6 Hz, 1H, 9-H), 7.73 (t,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H, 2-H), 6.43 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H, 5-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**   
**(125 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  (ppm) = 178.4 (C=O), 137.2 (C-11c), 137.0 (C-7a), 134.2 (C-6), 130.6 (C-9), 127.2 (C-11a), 126.4 (C-1), 125.1 (C-2, C-11), 124.4 (C-11b), 124.0 (C-3), 122.5 (C-3a), 116.6 (C-10), 114.4 (C-5), 113.7 (C-8).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3422, 2923, 2365, 1639, 1609, 1554, 1499, 1441, 1366, 1326, 1285, 1265, 1231, 1195, 1165, 1094, 1019, 869, 796, 752, 670, 576, 556

**MS (CI):**  $m/z$  (rel. Int. in %) = 300 [ $M^+ + H$ ] (100), 298 (100), 277

(20), 235 (10), 220 (95), 179 (10), 167 (20), 131 (10)

**MS (EI):**  $m/z$  (rel. Int. in %) = 299 [ $M^{+}$ ] (100), 297 (90), 270 (15), 233 (10), 219 (30), 190 (25), 164 (20), 95 (10), 82 (15), 58 (70)

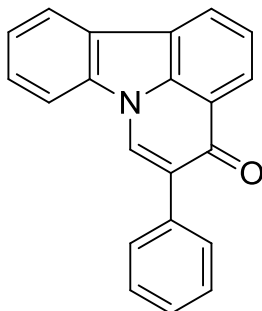
**HR-MS (EI):**  $m/z$  = 296.9824 (berechnet für  $C_{15}H_8BrNO$ : 296.9789)

**HPLC-Reinheit:** 57 % ( $\lambda$  = 210 nm)

72 % ( $\lambda$  = 254 nm)



**5-Phenyl-4*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-4-on (165)**



$C_{21}H_{13}NO$

$M_r = 295.33 \text{ g/mol}$

100 mg (0.290 mmol) 5-Iod-4*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-4-on (**49**) wurden zusammen mit 40 mg (0.33 mmol) Phenylboronsäure und 38 mg (0.033 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspritzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten lang mit Stickstoff durchströmt wurde, wurde die trübe Suspension für 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Reaktionslösung 1 mL einer 2 M Natriumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten lang Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 15 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 80 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat 11:1) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 50 mg (0.17 mmol / 58 %) gelber Feststoff

**Schmelzpunkt:** 179-181 °C

**$^1\text{H-NMR}$**   
**(500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 8.40 (s, 1H, 6-H), 8.39 (dd,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ , 0.8 Hz, 1H, 3-H), 8.23 (dd,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 0.8 Hz, 1H, 1-H), 8.08 (d,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H, 11-H), 7.72 – 7.68 (m, 3H, 8-H, 2'-H, 6'-H), 7.65 (t,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H, 2-H), 7.56 (t,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H, 9-H),

7.47 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 7.44 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, 10-H), 7.39 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, 4'-H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR**

**(100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  (ppm) = 178.0 (C=O), 138.3 (C-7a), 137.0 (C-11c), 135.1 (C-1'), 130.1 (C-6), 129.1 (C-2', C-6'), 128.4 (C-3', C-5'), 127.9 (C-4'), 127.8 (C-9), 127.2 (C-5), 126.0 (C-11a), 125.7 (C-11b), 124.8 (C-1, C-2, C-3), 124.3 (C-10), 123.2 (C-3a), 122.1 (C-11), 110.3 (C-8).

**IR (KBr):**

$\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3432, 3050, 2924, 2361, 2344, 1734, 1645, 1612, 1557, 1505, 1475, 1457, 1450, 1333, 1308, 1264, 1228, 1168, 1111, 1016, 894, 778, 756, 726, 703, 579

**MS (CI):**

$m/z$  (rel. Int. in %) = 296 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ] (100)

**MS (EI):**

$m/z$  (rel. Int. in %) = 295 [ $\text{M}^{+\bullet}$ ] (100), 265 (10), 142 (25)

**HR-MS (EI):**

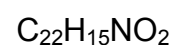
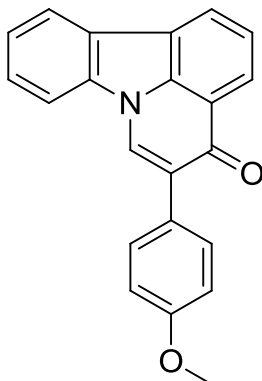
$m/z$  = 295.0998 (berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{NO}$ : 295.0997)

**HPLC-Reinheit:**

90 % ( $\lambda = 210$  nm)

82 % ( $\lambda = 254$  nm)

**5-(4-Methoxyphenyl)-4H-pyrido[3,2,1-jk]carbazol-4-on (166)**



$$M_r = 325.36 \text{ g/mol}$$

100 mg (0.290 mmol) 5-Iod-4H-pyrido[3,2,1-jk]carbazol-4-on (**49**) wurden zusammen mit 50 mg (0.33 mmol) 4-Methoxyphenylboronsäure und 38 mg (0.033 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspritzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten lang mit Stickstoff durchströmt wurde, wurde die trübe Suspension für 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Reaktionslösung 1 mL einer 2 M Natriumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten lang Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 15 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 80 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat 11:1) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 30 mg (0.092 mmol / 32 %) gelber Feststoff

**Schmelzpunkt:** 152-154 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 8.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, 3-H), 8.30 (s, 1H, 6-H), 8.16 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, 1-H), 8.02 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, 11-H), 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 8-H), 7.63 – 7.58 (m, 3H, 2-H,

2'-H, 6'-H), 7.52 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H, 9-H), 7.40 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H, 10-H), 6.97 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, 3'-H, 5'-H), 3.83 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**

**(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 178.1 (C=O), 159.2 (C-4'), 138.2 (C-7a), 136.8 (C-11c), 130.2 (C-2', C-6'), 129.5 (C-6), 127.8 (C-9), 127.4 (C-1'), 126.7 (C-5), 125.9 (C-11a), 125.5 (C-11b), 124.7 (C-1, C-2, C-3), 124.1 (C-10), 122.9 (C-3a), 121.9 (C-11), 113.8 (C-3', C-5'), 110.2 (C-8), 55.3 (O-CH<sub>3</sub>).

**IR (KBr):**

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3426, 3050, 2925, 2360, 2343, 1734, 1644, 1609, 1561, 1506, 1475, 1454, 1331, 1304, 1245, 1227, 1174, 1111, 1098, 1031, 1019, 887, 831, 812, 801, 753, 723, 650, 552, 536, 499, 459

**MS (CI):**

$m/z$  (rel. Int. in %) = 326 [M<sup>+</sup> + H] (100)

**MS (EI):**

$m/z$  (rel. Int. in %) = 325 [M<sup>+</sup>] (100), 310 (35), 282 (20), 252 (10), 155 (10)

**HR-MS (EI):**

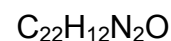
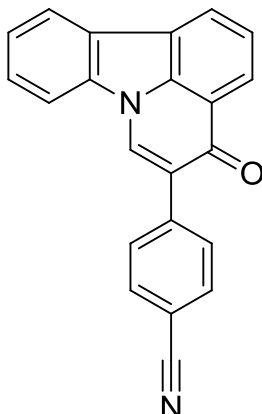
$m/z$  = 325.1104 (berechnet für C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>: 325.1103)

**HPLC-Reinheit:**

90 % ( $\lambda$  = 210 nm)

87 % ( $\lambda$  = 254 nm)

**4-(4-Oxo-4*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-5-yl)benzonitril (167)**



$$M_r = 320.34 \text{ g/mol}$$

100 mg (0.290 mmol) 5-Iod-4*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-4-on (**49**) wurden zusammen mit 49 mg (0,33 mmol) 4-Cyanophenylboronsäure und 38 mg (0.033 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspritzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten lang mit Stickstoff durchströmt wurde, wurde die trübe Suspension für 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Reaktionslösung 1 mL einer 2 M Natriumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten lang Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 10 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 90 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat 11:1) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 40 mg (0.13 mmol / 43 %)      blassgelber Feststoff

**Schmelzpunkt:** 283-287 °C (Zersetzung)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 8.50 (s, 1H, 6-H), 8.40 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, 3-H), 8.31 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, 1-H), 8.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, 11-

H), 7.85 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.78 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, 8-H), 7.75 – 7.71 (m, 3H, 2-H, 3'-H, 5'-H), 7.62 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, 9-H), 7.51 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H, 10-H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR**

**(100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  (ppm) = 177.4 (C=O), 140.0 (C-1'), 138.2 (C-7a), 137.1 (C-11c), 132.2 (C-3', C-5'), 130.9 (C-6), 129.6 (C-2', C-6'), 128.2 (C-9), 126.2 (C-11a), 126.0 (C-11b), 125.5 (C-2), 125.4 (C-1), 125.2 (C-5), 124.9 (C-3, C-10), 123.2 (C-3a), 122.3 (C-11), 119.0 (CN), 111.1 (C-4'), 110.5 (C-8).

**IR (KBr):**

$\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3431, 3055, 2924, 2362, 2345, 2221, 1647, 1625, 1614, 1603, 1564, 1503, 1454, 1333, 1308, 1230, 1164, 1016, 888, 842, 813, 755, 724, 553, 498, 469

**MS (CI):**

$m/z$  (rel. Int. in %) = 321 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ] (70), 184 (40), 145 (40), 142 (45), 120 (80), 103 (40)

**MS (EI):**

$m/z$  (rel. Int. in %) = 320 [ $\text{M}^{+\bullet}$ ] (100), 146 (20), 142 (70), 119 (10), 96 (20), 83 (15), 73 (10), 69 (10), 57 (35)

**HR-MS (EI):**

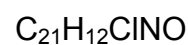
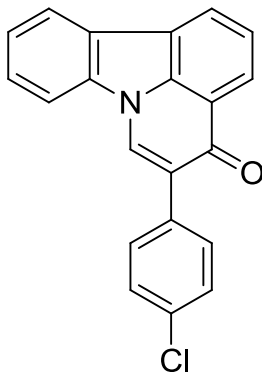
$m/z$  = 320.0960 (berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ : 320.0950)

**HPLC-Reinheit:**

62 % ( $\lambda = 210$  nm)

71 % ( $\lambda = 254$  nm)

**5-(4-chlorophenyl)-4*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-4-on (168)**



$$M_r = 329.78 \text{ g/mol}$$

100 mg (0.290 mmol) 5-Iod-4*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-4-on (**49**) wurden zusammen mit 52 mg (0.33 mmol) 4-Chlorphenylboronsäure und 38 mg (0.033 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspritzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten lang mit Stickstoff durchströmt wurde, wurde die trübe Suspension für 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Reaktionslösung 1 mL einer 2 M Natriumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten lang Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 10 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 90 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Petrolether/Ethylacetat 1:1) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 50 mg (0.15 mmol / 52 %) gelber Feststoff

**Schmelzpunkt:** 227-230 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** δ (ppm) = 8.39 (s, 1H, 6-H), 8.36 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, 3-H),  
**(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** 8.24 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, 1-H), 8.09 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, 11-H), 7.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 8-H), 7.66 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, 2-

H), 7.63 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, 2'-H, 6'-H), 7.58 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, 9-H), 7.45 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H, 10-H), 7.40 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, 3'-H, 5'-H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR**

**(125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  (ppm) = 177.7 (C=O), 138.3 (C-7a), 137.1 (C-11c), 133.6 (C-4'), 133.5 (C-1'), 130.3 (C-2', C-6'), 130.1 (C-6), 128.5 (C-3', C-5'), 128.0 (C-9), 126.1 (C-11a), 125.9 (C-11b), 125.8 (C-5), 125.0 (C-1, C-2), 124.8 (C-3), 124.4 (C-10), 123.1 (C-3a), 122.1 (C-11), 110.3 (C-8).

**IR (KBr):**

$\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3426, 3052, 2924, 2363, 2345, 1644, 1610, 1597, 1560, 1508, 1454, 1353, 1324, 1294, 1230, 1171, 1087, 1019, 1009, 834, 803, 751, 727, 711, 616, 526, 482

**MS (CI):**

$m/z$  (rel. Int. in %) = 332 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ] (30), 330 (100)

**MS (EI):**

$m/z$  (rel. Int. in %) = 330 [ $\text{M}^{+\bullet}$ ] (50), 328 (100), 265 (10), 164 (10), 147 (10), 133 (15)

**HR-MS (EI):**

$m/z$  = 329.0603 (berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{ClNO}$ : 329.0607)

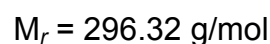
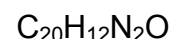
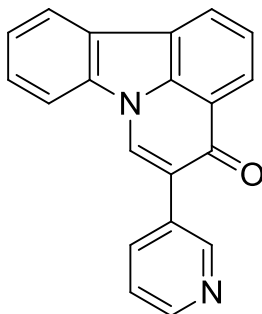
**HPLC-Reinheit:**

86 % ( $\lambda = 210$  nm)

> 99 % ( $\lambda = 254$  nm)



**5-(pyridin-3-yl)-4*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-4-on (169)**



100 mg (0.290 mmol) 5-Iod-4*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-4-on (**49**) wurden zusammen mit 41 mg (0.33 mmol) 3-Pyridinboronsäure und 38 mg (0.033 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspritzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten lang mit Stickstoff durchströmt wurde, wurde die trübe Suspension für 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Reaktionslösung 1 mL einer 2 M Natriumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten lang Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 10 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 90 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Ethylacetat/Dichlormethan 9:1) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 30 mg (0.10 mmol / 35 %) gelber Feststoff

**Schmelzpunkt:** 249-251 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**  
**(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 8.86 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, 2'-H), 8.64 (dd, *J* = 4.8 Hz, 1.6 Hz, 1H, 6'-H), 8.48 (s, 1H, 6-H), 8.38 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, 3-H), 8.27 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, 1-H), 8.20 (dt, *J* = 7.9 Hz, 1.9 Hz, 1H, 4'-H), 8.10 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, 11-H),

7.75 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, 8-H), 7.68 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, 2-H),  
7.60 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, 9-H), 7.47 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H, 10-H),  
7.42 (dd,  $J = 7.9$  Hz, 4.9 Hz, 1H, 5'-H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR**

**(100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  (ppm) = 177.7 (C=O), 148.9 (C-2'), 148.7 (C-6'), 138.2  
(C-7a), 137.2 (C-4', C-11c), 131.2 (C-3'), 130.2 (C-6),  
128.1 (C-9), 126.1 (C-11a), 125.9 (C-11b), 125.3 (C-2),  
125.2 (C-1), 124.7 (C-3, C-10), 123.6 (C-5), 123.2 (C-5'),  
123.0 (C-3a), 122.2 (C-11), 110.4 (C-8).

**IR (KBr):**

$\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3425, 3025, 2923, 2362, 2344, 1739, 1645,  
1618, 1600, 1564, 1508, 1455, 1342, 1315, 1273, 1233,  
1167, 1017, 889, 803, 756, 727, 706, 627, 587, 538

**MS (CI):**

$m/z$  (rel. Int. in %) = 297 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ] (100)

**MS (EI):**

$m/z$  (rel. Int. in %) = 296 [ $\text{M}^{+\bullet}$ ] (100), 267 (10), 148 (10)

**HR-MS (EI):**

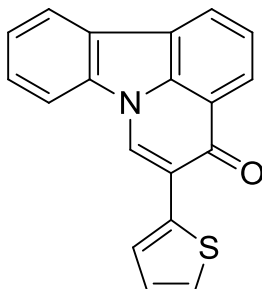
$m/z$  = 296.0946 (berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ : 296.0950)

**HPLC-Reinheit:**

88 % ( $\lambda = 210$  nm)

> 99 % ( $\lambda = 254$  nm)

**5-(Thiophen-2-yl)-4*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-4-on (170)**



$C_{19}H_{11}NOS$

$M_r = 301.36 \text{ g/mol}$

100 mg (0.290 mmol) 5-Iod-4*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-4-on (**49**) wurden zusammen mit 42 mg (0.33 mmol) 2-Thiophenboronsäure und 38 mg (0.033 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspritzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten lang mit Stickstoff durchströmt wurde, wurde die trübe Suspension für 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Reaktionslösung 1 mL einer 2 M Natriumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten lang Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 10 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 90 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Ethylacetat/Dichlormethan 1:11) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 64 mg (0.21 mmol / 73 %) gelber Feststoff

**Schmelzpunkt:** 195-197 °C

**$^1\text{H-NMR}$**   
**(500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 8.63 (s, 1H, 6-H), 8.35 (dd,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ , 0.8 Hz, 1H, 3-H), 8.16 (dd,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 0.7 Hz, 1H, 1-H), 8.01 (d,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H, 11-H), 7.69 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 1H, 8-H), 7.62 (dd,  $J = 3.7 \text{ Hz}$ , 1.1 Hz, 1H, 3'-H), 7.62 (t,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1H, 2-H), 7.55 (td,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1.1 Hz, 1H, 9-H), 7.42 (td,  $J =$

7.6 Hz, 0.8 Hz, 1H, 10-H), 7.41 (dd,  $J = 5.1$  Hz, 1.1 Hz, 1H, 5'-H), 7.14 (dd,  $J = 5.1$  Hz, 3.7 Hz, 1H, 4'-H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR**

**(100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**

$\delta$  (ppm) = 176.5 (C=O), 138.2 (C-7a), 136.2 (C-11c), 135.9 (C-2'), 127.9 (C-9), 127.5 (C-6), 126.4 (C-4'), 126.3 (C-5'), 126.1 (C-11a), 125.6 (C-11b), 125.1 (C-2), 124.8 (C-1), 124.7 (C-3), 124.5 (C-10), 123.6 (C-3'), 122.3 (C-3a), 122.1 (C-11), 120.5 (C-5), 110.4 (C-8).

**IR (KBr):**

$\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3429, 3054, 2922, 2362, 2345, 1642, 1609, 1596, 1558, 1508, 1456, 1425, 1370, 1351, 1303, 1230, 1166, 1061, 1004, 885, 847, 813, 760, 728, 701, 584

**MS (CI):**

$m/z$  (rel. Int. in %) = 302 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ] (100)

**MS (EI):**

$m/z$  (rel. Int. in %) = 301 [ $\text{M}^{+\bullet}$ ] (100), 129 (20)

**HR-MS (EI):**

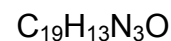
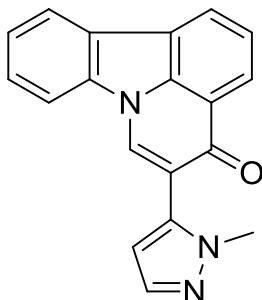
$m/z$  = 301.0567 (berechnet für  $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{NOS}$ : 301.0561)

**HPLC-Reinheit:**

85 % ( $\lambda = 210$  nm)

90 % ( $\lambda = 254$  nm)

**5-(1-Methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)-4*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-4-on (171)**



$$M_r = 299.33 \text{ g/mol}$$

100 mg (0.290 mmol) 5-Iod-4*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-4-on (**49**) wurden zusammen mit 69 mg (0.33 mmol) 1-Methyl-1*H*-pyrazol-5-boronsäurepinacolester und 38 mg (0.033 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspitzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten lang mit Stickstoff durchströmt wurde, wurde die trübe Suspension für 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Reaktionslösung 1 mL einer 2 M Natriumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten lang Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 10 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 90 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Ethylacetat/Dichlormethan 9:1) aufgereinigt. Anschließend wurde der erhaltene Feststoff zusätzlich im Ultraschallbad in Ethylacetat suspendiert, abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 74 mg (0.25 mmol / 86 %)                      blassbeiger Feststoff

**Schmelzpunkt:** 267-269 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**                      δ (ppm) = 8.45 (s, 1H, 6-H), 8.37 (dd, *J* = 7.9 Hz, 0.7 Hz, 1H, 3-H), 8.30 (dd, *J* = 7.4 Hz, 0.6 Hz, 1H, 1-H), 8.12 (d, *J*

**(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

= 7.7 Hz, 1H, 11-H), 7.74 – 7.71 (m, 1H, 8-H), 7.71 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H, 2-H), 7.60 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, 9-H), 7.57 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H, 5'-H), 7.49 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, 10-H), 6.36 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H, 4'-H), 3.90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**

**(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 177.0 (C=O), 138.4 (C-5'), 138.2 (C-7a), 137.4 (C-11c, C-3'), 132.3 (C-6), 128.2 (C-9), 126.2 (C-11a), 126.1 (C-11b), 125.5 (C-2), 125.3 (C-1), 124.9 (C-10), 124.7 (C-3), 123.0 (C-3a), 122.2 (C-11), 117.5 (C-5), 110.5 (C-8), 107.5 (C-4'), 37.9 (CH<sub>3</sub>).

**IR (KBr):**

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3425, 3051, 2939, 2362, 2344, 1641, 1607, 1596, 1508, 1453, 1342, 1273, 1229, 1171, 923, 805, 758, 731, 696, 650, 617, 476

**MS (CI):**

$m/z$  (rel. Int. in %) = 300 [M<sup>+</sup> + H] (100), 279 (60)

**MS (EI):**

$m/z$  (rel. Int. in %) = 299 [M<sup>+</sup>] (100), 277 (95), 272 (30), 244 (40), 215 (15), 200 (20), 183 (15), 164 (10), 152 (10), 77 (20), 59 (10), 51 (20)

**HR-MS (EI):**

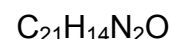
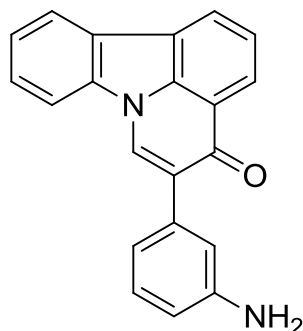
$m/z$  = 299.1058 (berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O: 299.1059)

**HPLC-Reinheit:**

> 99 % ( $\lambda$  = 210 nm)

> 99 % ( $\lambda$  = 254 nm)

**5-(3-Aminophenyl)-4*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-4-on (172)**



$$M_r = 310.35 \text{ g/mol}$$

100 mg (0.290 mmol) 5-Iod-4*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-4-on (**49**) wurden zusammen mit 61 mg (0.33 mmol) 3-Aminobenzolboronsäure – Hemisulfat und 38 mg (0.033 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspritzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten lang mit Stickstoff durchströmt wurde, wurde die trübe Suspension für 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Reaktionslösung 1 mL einer 2 M Natriumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten lang Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 10 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 90 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Ethylacetat/Dichlormethan 9:1) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 35 mg (0.11 mmol / 39 %) gelber Feststoff

**Schmelzpunkt:** 233-235 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**  
**(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 8.45 (s, 1H, 6-H), 8.41 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, 3-H), 8.28 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, 1-H), 8.12 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, 11-H), 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, 8-H), 7.68 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, 2-H), 7.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, 9-H), 7.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H,

10-H), 7.29 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, 5'-H), 7.13 (s, 1H, 2'-H), 7.05 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, 6'-H), 6.75 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, 4'-H), 3.78 (s, 2H, NH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**

**(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

$\delta$  (ppm) = 178.0 (C=O), 146.4 (C-3'), 138.4 (C-7a), 137.0 (C-11c), 136.2 (C-1'), 130.2 (C-6), 129.4 (C-5'), 127.9 (C-9), 127.3 (C-5), 126.1 (C-11a), 125.7 (C-11b), 124.8 (C-1, C-2, C-3), 124.2 (C-10), 123.2 (C-3a), 122.1 (C-11), 119.3 (C-6'), 116.2 (C-2'), 114.8 (C-4'), 110.3 (C-8).

**IR (KBr):**

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3440, 3362, 3048, 2365, 2345, 1641, 1608, 1596, 1557, 1504, 1449, 1333, 1311, 1276, 1226, 1164, 1026, 872, 806, 757, 584, 476

**MS (CI):**

$m/z$  (rel. Int. in %) = 311 [M<sup>+</sup> + H] (100), 263 (10), 201 (20), 185 (10), 155 (10), 123 (10)

**MS (EI):**

$m/z$  (rel. Int. in %) = 310 [M<sup>+</sup>] (100), 155 (10)

**HR-MS (EI):**

$m/z$  = 310.1120 (berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O: 310.1106)

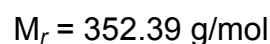
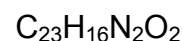
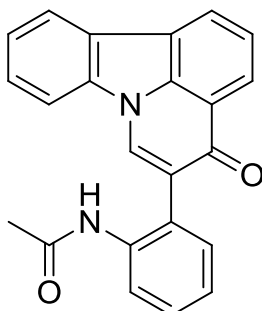
**HPLC-Reinheit:**

> 99 % ( $\lambda$  = 210 nm)

> 99 % ( $\lambda$  = 254 nm)



***N*-[2-(4-Oxo-4*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-5-yl)phenyl]acetamid (173)**



100 mg (0.290 mmol) 5-Iod-4*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-4-on (**49**) wurden zusammen mit 59 mg (0.33 mmol) 2-Acetamidophenylboronsäure und 38 mg (0.033 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspritzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten lang mit Stickstoff durchströmt wurde, wurde die trübe Suspension für 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Reaktionslösung 1 mL einer 2 M Natriumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten lang Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 10 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 90 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Ethylacetat/Petrolether 5:1) aufgereinigt. Anschließend wurde der erhaltene Feststoff zusätzlich im Ultraschallbad in Chloroform suspendiert, abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 8 mg (0.02 mmol / 8 %) rotbrauner Feststoff

**Schmelzpunkt:** 230-232 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** δ (ppm) = 8.85 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.87 (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):

(d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.82 – 7.75 (m, 2H), 7.62 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.56 – 7.44 (m, 3H), 7.36 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 2.05 (s, 3H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** Aufgrund der miserablen Löslichkeit war keine Messung möglich.

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3442, 3266, 3050, 2925, 2853, 1677, 1643, 1609, 1591, 1560, 1536, 1508, 1452, 1365, 1351, 1327, 1303, 1230, 1163, 1119, 1017, 757, 723, 694, 591, 540

**MS (CI):**  $m/z$  (rel. Int. in %) = 353 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ] (5), 293 (5), 279 (100), 263 (5), 220 (30), 201 (10), 152 (15)

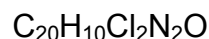
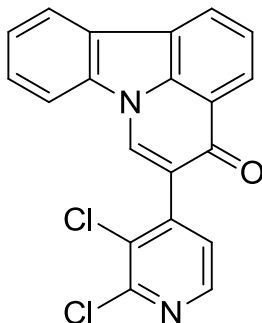
**MS (EI):**  $m/z$  (rel. Int. in %) = 352 [ $\text{M}^{+\bullet}$ ] (5), 293 (10), 277 (100), 219 (15), 199 (20), 183 (20), 152 (10), 77 (20), 51 (10)

**HR-MS (EI):**  $m/z = 352.1175$  (berechnet für  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ : 352.1212)

**HPLC-Reinheit:** > 99 % ( $\lambda = 210$  nm)

> 99 % ( $\lambda = 254$  nm)

**5-(2,3-Dichloropyridin-4-yl)-4*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-4-on (174)**



$$M_r = 365.21 \text{ g/mol}$$

100 mg (0.290 mmol) 5-Iod-4*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-4-on (**49**) wurden zusammen mit 90 mg (0.33 mmol) 2,3-Dichlorpyridin-4-boronsäurepinacolester und 38 mg (0.033 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspritzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten lang mit Stickstoff durchströmt wurde, wurde die trübe Suspension für 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Reaktionslösung 1 mL einer 2 M Natriumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten lang Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 10 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 90 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat 9:1) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 10 mg (0.027 mmol / 9 %)                      blassbrauner Feststoff

**Schmelzpunkt:** 270-272 °C (Zersetzung)

**<sup>1</sup>H-NMR**                      δ (ppm) = 8.50 (s, 1H, 6-H), 8.40 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, 3-H),  
**(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**                      8.39 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H, 6'-H), 8.33 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, 1-H), 8.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, 11-H), 7.74 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, 2-H), 7.74 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, 8-H), 7.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H,

9-H), 7.51 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, 10-H), 7.43 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H, 5'-H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR**  
(100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  
 $\delta$  (ppm) = 176.2 (C=O), 150.4 (C-2'), 146.6 (C-6'), 145.2 (C-4'), 138.2 (C-7a), 137.4 (C-11c), 132.0 (C-6), 130.6 (C-3'), 128.3 (C-9), 126.3 (C-11a), 126.2 (C-11b), 125.8 (C-5'), 125.7 (C-2), 125.5 (C-1), 125.1 (C-10), 124.9 (C-3), 123.1 (C-3a), 122.9 (C-5), 122.3 (C-11), 110.5 (C-8).

**IR (KBr):**  
 $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3431, 3052, 2954, 2922, 2852, 2364, 2345, 1649, 1613, 1567, 1506, 1452, 1349, 1327, 1310, 1228, 1197, 1171, 1044, 843, 806, 760, 729, 598

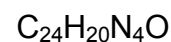
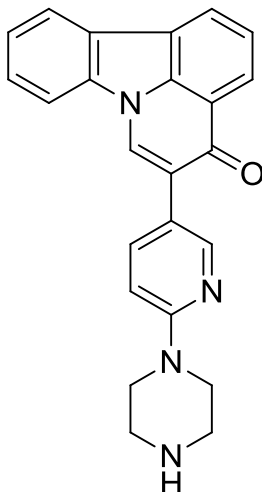
**MS (CI):**  
 $m/z$  (rel. Int. in %) = 367 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ] (60), 365 (40), 263 (70), 201 (100), 169 (40), 103 (40)

**MS (EI):**  
 $m/z$  (rel. Int. in %) = 365 [ $\text{M}^{++}$ ] (2), 333 (1), 331 (35), 329 (100), 293 (10), 277 (10), 266 (10), 164 (10), 149 (15), 120 (10), 71 (10), 57 (10)

**HR-MS (EI):**  
 $m/z$  = 364.0179 (berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ : 364.0170)

**HPLC-Reinheit:**  
83 % ( $\lambda = 210$  nm)  
> 99 % ( $\lambda = 254$  nm)

**5-[6-(Piperazin-1-yl)pyridin-3-yl]-4*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-4-on (175)**



$$M_r = 380.44 \text{ g/mol}$$

100 mg (0.290 mmol) 5-Iod-4*H*-pyrido[3,2,1-*jk*]carbazol-4-on (**49**) wurden zusammen mit 95 mg (0.33 mmol) 6-(Piperazin-1-yl)pyridin-3-boronsäurepinacolester und 38 mg (0.033 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) in ein Mikrowellenvial eingewogen und anschließend unter Stickstoff-Atmosphäre verschlossen. Nach Zuspritzen eines Gemisches von 3 mL 1,2-Dimethoxyethan und 2 mL Ethanol, welches zuvor 10 Minuten lang mit Stickstoff durchströmt wurde, wurde die trübe Suspension für 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde der Reaktionslösung 1 mL einer 2 M Natriumcarbonat-Lösung zugespritzt, durch welche zuvor ebenfalls 10 Minuten lang Stickstoff geleitet wurde. Die Umsetzung fand anschließend für die Dauer von 10 Minuten unter Mikrowellen-Bedingungen bei 90 °C, einer Leistung von 150 Watt und einem zulässigen Maximaldruck von 6 bar statt. Nach Abkühlen der Lösung im Eisbad wurde in 50 mL Wasser aufgenommen und dreimal mit je 30 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Dichlormethan/Methanol 6:1) aufgereinigt.

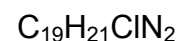
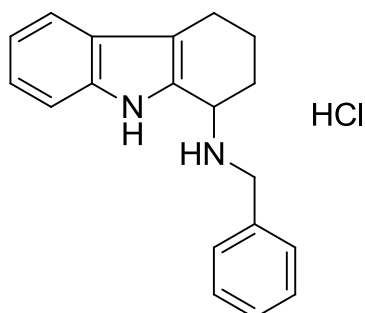
**Ausbeute:** 75 mg (0.20 mmol / 68 %) gelber Feststoff

**Schmelzpunkt:** 196-198 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** δ (ppm) = 8.42 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, 2'-H), 8.40 (s, 1H, 6-H),

<b>(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	8.39 (dd, $J = 7.9$ Hz, 0.8 Hz, 1H, 3-H), 8.26 (dd, $J = 7.4$ Hz, 0.8 Hz, 1H, 1-H), 8.10 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, 11-H), 8.02 (dd, $J = 8.8$ Hz, 2.5 Hz, 1H, 4'-H), 7.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, 8-H), 7.67 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, 2-H), 7.59 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, 9-H), 7.46 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, 10-H), 6.77 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, 5'-H), 3.63 – 3.55 (m, 4H, 2''-H, 6''-H), 3.08 – 3.00 (m, 4H, 3''-H, 5''-H), 2.10 (br s, 1H, NH).
<b><sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	$\delta$ (ppm) = 178.3 (C=O), 159.1 (C-6'), 147.0 (C-2'), 138.7 (C-4'), 138.3 (C-7a), 137.1 (C-11c), 128.7 (C-6), 127.9 (C-9), 126.0 (C-11a), 125.7 (C-11b), 124.9 (C-1), 124.8 (C-2), 124.7 (C-3), 124.4 (C-5), 124.3 (C-10), 122.8 (C-3a), 122.1 (C-11), 120.5 (C-3'), 110.3 (C-8), 106.4 (C-5'), 46.3 (C-2'', C-6''), 45.9 (C-3'', C-5'').
<b>IR (CHCl<sub>3</sub>-Film):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3330, 2921, 2849, 2362, 2344, 1642, 1599, 1565, 1497, 1476, 1453, 1348, 1311, 1240, 1162, 1111, 1030, 949, 887, 801, 758, 727
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 381 [M <sup>+</sup> + H] (90), 177 (15), 164 (100), 159 (10), 121 (10)
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 380 [M <sup>++</sup> ] (15), 350 (15), 338 (40), 324 (70), 311 (100), 295 (45), 266 (15), 169 (15), 121 (10)
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 380.1649 (berechnet für C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O: 380.1637)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	90 % ( $\lambda$ = 210 nm) 78 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**(±)-*N*<sup>1</sup>-Benzyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-amin-Hydrochlorid (176)**



$$M_r = 312.84 \text{ g/mol}$$



$$M_r = 276.38 \text{ g/mol}$$

200 mg (1.08 mmol) 2,3,4,9-Tetrahydro-1*H*-carbazol-1-on (**103**), 12 mg (0.054 mmol) Magnesiumperchlorat und 286 µL (2.62 mmol) Benzylamin wurden in 1,2-Dichlorethan suspendiert und 8 Stunden gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Methanol aufgenommen und mit 78 mg (2.1 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Nach weiteren 5 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurden 20 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugesetzt und dreimal mit je 15 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Isohexan/Ethylacetat 2:1) aufgereinigt. Durch eine Lösung des erhaltenen gelben Öls in Diethylether wurde mehrere Sekunden lang Chlorwasserstoffgas geleitet, bis keine weitere Fällung mehr zu beobachten war. Der Niederschlag wurde abgesaugt und am Hochvakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 180 mg (0.575 mmol / 54 %) weißes Pulver

**Schmelzpunkt:** 187-189 °C

**<sup>1</sup>H-NMR**  
**(500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 11.46 (br s, 1H, 9-NH), 9.95 (br s, 1H, 1'-NH), 9.80 (br s, 1H, 1'-NH), 7.74 – 7.63 (m, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, 5-H), 7.45 – 7.38 (m, 4H, 8-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H), 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, 7-H), 7.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, 6-H), 4.68 (s, 1H, 1-H), 4.27 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H,

1'-H), 2.77 – 2.60 (m, 2H, 4-H), 2.28 – 2.20 (m, 2H, 2-H),  
2.15 – 2.06 (m, 1H, 3-H), 1.85 – 1.74 (m, 1H, 3-H).

**<sup>13</sup>C-NMR**  
**(100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 135.9 (C-8a), 131.9 (C-1''), 130.1 (C-2'', C-6''),  
128.7 (C-4''), 128.4 (C-3'', C-5''), 127.5 (C-9a), 125.9 (C-  
4b), 122.3 (C-7), 118.8 (C-6), 118.5 (C-5), 113.7 (C-4a),  
111.3 (C-8), 50.9 (C-1), 47.5 (C-1'), 25.3 (C-2), 20.2 (C-4),  
19.8 (C-3).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3425, 3257, 2929, 2754, 2577, 2436, 1624,  
1586, 1498, 1455, 1438, 1411, 1358, 1330, 1305, 1226,  
1156, 1015, 975, 922, 752, 737, 694, 665, 599, 582, 569,  
532, 500, 486

**MS (CI):**  $m/z$  (rel. Int. in %) = 277 [M<sup>+</sup> + H] (50), 170 (100), 108 (10)

**MS (EI):**  $m/z$  (rel. Int. in %) = 276 [M<sup>++</sup>] (35), 248 (15), 185 (15), 169  
(100), 157 (40), 157 (40), 143 (10), 130 (10), 106 (15), 91  
(40), 77 (10), 65 (15)

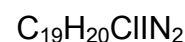
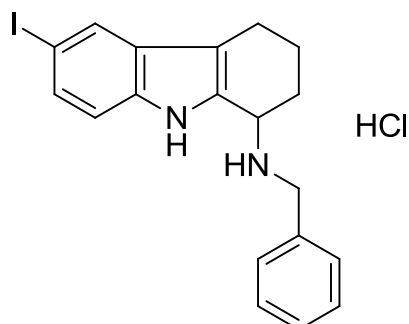
**HR-MS (EI):**  $m/z$  = 276.1632 (berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>: 276.1627)

**HPLC-Reinheit:** > 99 % (λ = 210 nm)

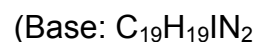
> 99 % (λ = 254 nm)



**(±)-*N*<sup>1</sup>-Benzyl-6-iod-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-amin-Hydrochlorid (177)**



$$M_r = 438.73 \text{ g/mol}$$



$$M_r = 402.27 \text{ g/mol}$$

246 mg (0.791 mmol) 6-Iod-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-on (**22**), 9 mg (0.04 mmol) Magnesiumperchlorat und 205 mg (1.92 mmol) Benzylamin wurden in 1,2-Dichlorethan suspendiert und 8 Stunden gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Methanol aufgenommen und mit 57 mg (1.5 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Nach weiteren 5 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurden 20 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugesetzt und dreimal mit je 15 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat 2:1) aufgereinigt. Durch eine Lösung des erhaltenen Öls in Diethylether wurde anschließend mehrere Sekunden lang Chlorwasserstoffgas geleitet, bis keine weitere Fällung mehr zu beobachten war. Der Niederschlag wurde abgesaugt und am Hochvakuum getrocknet.

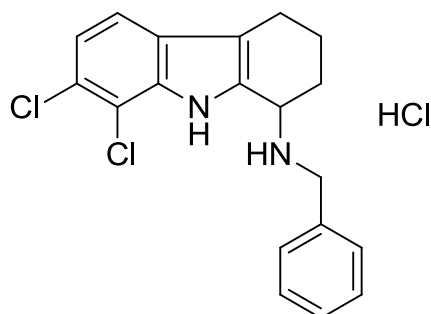
**Ausbeute:** 146 mg (0.333 mmol / 42 %) hellgelber Feststoff

**Schmelzpunkt:** 191-193 °C (Zersetzung)

**<sup>1</sup>H-NMR**  
**(500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ (ppm) = 11.62 (br s, 1H, 9-NH), 9.89 (br s, 1H, 1'-NH), 9.75 (br s, 1H, 1'-NH), 7.86 (s, 1H, 5-H), 7.67 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, 2''-H, 6''-H), 7.48 – 7.35 (m, 4H, 7-H, 3''-H, 4''-H, 5''-H), 7.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 8-H), 4.67 (s, 1H, 1-H), 4.36 – 4.20 (m, 2H, 1'-H), 2.76 – 2.60 (m, 2H, 4-H), 2.28 –

	2.16 (m, 2H, 2-H), 2.16 – 2.04 (m, 1H, 3-H), 1.86 – 1.72 (m, 1H, 3-H).
<b><sup>13</sup>C-NMR</b> <b>(100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):</b>	δ (ppm) = 134.9 (C-8a), 131.8 (C-3'), 130.1 (C-7, C-2'', C-6''), 128.8 (C-9a, C-4''), 128.6 (C-4b), 128.4 (C-3'', C-5''), 127.0 (C-5), 113.9 (C-8), 113.2 (C-4a), 82.4 (C-6), 50.7 (C-1), 47.6 (C-2'), 25.2 (C-2), 20.0 (C-4), 19.5 (C-3).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3424, 3238, 2934, 2752, 2577, 2409, 2361, 1629, 1589, 1498, 1455, 1441, 1408, 1313, 1276, 1226, 1194, 1150, 1041, 1014, 972, 888, 867, 799, 758, 747, 695, 668, 630, 593, 537, 500, 486
<b>MS (CI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %) = 403 [M <sup>+</sup> + H] (100), 296 (100)
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %) = 402 [M <sup>+</sup> ] (30), 374 (10), 295 (100), 283 (15), 167 (25), 106 (15), 91 (35)
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 402.0604 (berechnet für C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> IN <sub>2</sub> : 402.0593)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	94 % (λ = 210 nm) > 99 % (λ = 254 nm)

**(±)-*N'*-Benzyl-7,8-dichlor-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-amin-Hydrochlorid  
(178)**



$C_{19}H_{19}Cl_3N_2$

$M_r = 381.73 \text{ g/mol}$

(Base:  $C_{19}H_{18}Cl_2N_2$ )

$M_r = 345.27 \text{ g/mol}$

200 mg (0.787 mmol) 7,8-Dichlor-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-on (**104**), 9 mg (0.04 mmol) Magnesiumperchlorat und 205 mg (1.92 mmol) Benzylamin wurden in 1,2-Dichlorethan suspendiert und 8 Stunden gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Methanol aufgenommen und mit 57 mg (1.5 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Nach weiteren 5 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurden 20 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugesetzt und dreimal mit je 15 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat/TEA 9:1:0.5) aufgereinigt. Durch eine Lösung des erhaltenen dunkelroten Öls in Diethylether wurde anschließend mehrere Sekunden lang Chlorwasserstoffgas geleitet, bis keine weitere Fällung mehr zu beobachten war. Der Niederschlag wurde abgesaugt und am Hochvakuum getrocknet.

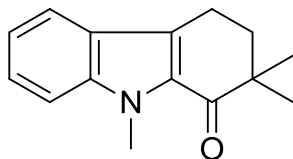
**Ausbeute:** 125 mg (0.327 mmol / 42 %)      blassbrauner Feststoff

**Schmelzpunkt:** 165-167 °C

**$^1\text{H-NMR}$**        $\delta$  (ppm) = 11.89 (br s, 1H, 9-NH), 10.12 (br s, 1H, 1'-NH),  
**(500 MHz, DMSO- $d_6$ ):** 9.92 (br s, 1H, 1'-NH), 7.68 (d,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ , 2H, 2''-H, 6''-H), 7.49 (d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 1H, 5-H), 7.42 (m, 3H, 3''-H, 4''-H,

	5''-H), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 6-H), 4.74 (s, 1H, 1-H), 4.26 (m, 2H, 1'H), 2.68 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H, 4-H), 2.37 – 2.25 (m, 1H, 2-H), 2.24 – 2.15 (m, 1H, 2-H), 2.15 – 2.03 (m, 1H, 3-H), 1.84 – 1.70 (m, 1H, 3-H).
<b><math>^{13}\text{C}</math>-NMR</b> <b>(125 MHz, DMSO-<math>d_6</math>):</b>	$\delta$ (ppm) = 134.0 (C-8a), 132.0 (C-1''), 130.3 (C-2'', C-6''), 130.2 (C-9a), 128.9 (C-4''), 128.6 (C-3'', C-5''), 126.3 (C-4b), 124.6 (C-7), 120.8 (C-6), 118.7 (C-5), 115.6 (C-4a), 114.2 (C-8), 50.8 (C-1), 47.3 (C-1'), 24.9 (C-2), 20.2 (C-4), 20.1 (C-3).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3424, 3221, 2938, 2782, 2417, 2363, 1618, 1575, 1499, 1456, 1443, 1361, 1323, 1225, 1157, 1122, 972, 913, 793, 745, 696, 579, 556, 488
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 347 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ] (25), 345 (15), 239 (100), 198 (30), 120 (10), 108 (25)
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 349 (2), 347 (25), 345 [ $\text{M}^{++}$ ] (15), 317 (25), 254 (15), 242 (3), 240 (40), 238 (55), 226 (25), 202 (20), 190 (20), 167 (10), 106 (40), 91 (100), 77 (10), 65 (20), 51 (10)
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z = 344.0865$ (berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2$ : 344.0847)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	91 % ( $\lambda = 210$ nm) > 99 % ( $\lambda = 254$ nm)

**2,2,9-Trimethyl-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-on (179)**



C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO

M<sub>r</sub> = 227.30 g/mol

Zu einer Lösung von 370 mg (2.00 mmol) 2,3,4,9-Tetrahydro-1*H*-carbazol-1-on (**103**) in 10 mL wasserfreiem THF unter Stickstoff-Atmosphäre wurden 400 mg (10.0 mmol) Natriumhydrid (60 %ig in Mineralöl) zugefügt. Nach 30 minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurden der Lösung 0.63 µL (10 mmol) Methyljodid zugespritzt und über Nacht weiter gerührt. Die Reaktionslösung wurde anschließend mit 20 mL Wasser versetzt und dreimal mit je 20 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung des erhaltenen Rückstands erfolgte mittels FSC (Dichlormethan).

**Ausbeute:** 440 mg (1.94 mmol / 97 %)                      schwarzes Harz

**<sup>1</sup>H-NMR**  
**(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, 5-H), 7.38 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, 7-H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, 8-H), 7.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, 6-H), 4.05 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3.02 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, 4-H), 2.07 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H, 3-H), 1.25 (s, 6H, 2 x 2-CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR**  
**(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 197.7 (C=O), 140.0 (C-8a), 129.0 (C-9a), 127.4 (C-4a), 126.3 (C-7), 124.5 (C-4b), 121.1 (C-5), 119.9 (C-6), 110.2 (C-8), 43.3 (C-2), 38.2 (C-3), 31.5 (N-CH<sub>3</sub>), 24.5 (2 x 2-CH<sub>3</sub>), 18.6 (C-4).

**IR (KBr):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3056, 2960, 2923, 2848, 1655, 1613, 1536, 1470, 1451, 1427, 1386, 1373, 1352, 1312, 1282, 1249, 1226, 1215, 1130, 1043, 1001, 972, 930, 854, 740

**MS (CI):** *m/z* (rel. Int. in %) = 228 [M<sup>+</sup> + H] (100)

**MS (EI):** *m/z* (rel. Int. in %) = 227 [M<sup>+</sup>] (80), 212 (15), 184 (50), 171

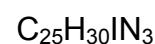
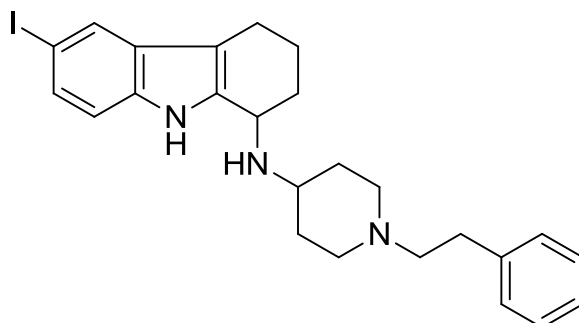
(15), 143 (100), 128 (20), 115 (20), 102 (10), 77 (10)

**HR-MS (EI):**  $m/z = 227.1310$  (berechnet für  $C_{15}H_{17}NO$ : 227.1310)

**HPLC-Reinheit:** 96 % ( $\lambda = 210$  nm)

> 99 % ( $\lambda = 254$  nm)

**(±)-6-Iod-*N*<sup>1</sup>-(1-phenethylpiperidin-4-yl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-amin  
(180)**



$M_r = 499.43 \text{ g/mol}$

200 mg (0.574 mmol) 6-Iod-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-amin-Hydrochlorid (**158**), 80 mg (0.36 mmol) Magnesiumperchlorat und 281 mg (1.38 mmol) 1-Phenethyl-4-piperidon wurden in 10 mL eines Gemisches von 1,2-Dichlorethan/Methanol (2:1) gelöst, 24 Stunden gerührt und mit 84 mg (2.2 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Nach weiteren 12 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung mit 20 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und dreimal mit je 15 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand einer FSC (Dichlormethan/Ethylacetat/EDMA 9:1:0.5) unterzogen. Das nicht gänzlich reine Produkt wurde mittels einer weiteren FSC (Cyclohexan/Ethylacetat/TEA/EDMA 1:2:0.3:0.3) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 45 mg (0.090 mmol / 16 %) dunkelrotes Harz

**<sup>1</sup>H-NMR**  
**(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 8.39 (br s, 1H, 9-NH), 7.78 (d,  $J = 1.7 \text{ Hz}$ , 1H, 5-H), 7.37 (dd,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 1.7 Hz, 1H, 7-H), 7.29 – 7.27 (m, 2H, 3'''-H, 5'''-H), 7.23 – 7.21 (m, 3H, 2'''-H, 4'''-H, 6'''-H), 7.10 (d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 1H, 8-H), 4.01 (t,  $J = 6.7 \text{ Hz}$ , 1H, 1-H), 3.03 – 2.96 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 2.88 – 2.82 (m, 3H, 4'-H, 2''-H), 2.67 – 2.60 (m, 4H, 4-H, 1''-H), 2.33 – 2.28 (m, 1H, 2-H), 2.25 – 2.11 (m, 4H, 1-NH, 3-H, 2'-H, 6'-H), 2.04 – 2.00 (m, 1H, 3'-H oder 5'-H), 1.77 – 1.73 (m, 2H, 3-H,

3'-H oder 5'-H), 1.62 – 1.52 (m, 3H, 2-H, 3'-H, 5'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR**

**(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**

δ (ppm) = 140.4 (C-1'''), 137.8 (C-9a), 134.7 (C-8a), 130.3 (C-4b), 129.5 (C-7), 128.7 (C-2''', C-6'''), 128.4 (C-3''', C-5'''), 127.2 (C-5), 126.0 (C-4'''), 112.8 (C-8), 110.3 (C-4a), 82.3 (C-6), 60.7 (C-1'), 52.4 (C-2' oder C-6'), 52.2 (C-2' oder C-6'), 51.5 (C-4'), 49.2 (C-1), 33.9 (C-3' oder C-5'), 33.9 (C-2''), 32.5 (C-3' oder C-5'), 31.0 (C-2), 21.9 (C-3), 20.7 (C-4).

**IR (CHCl<sub>3</sub>-Film):**

$\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3301, 3060, 3026, 2928, 2852, 2813, 2361, 2342, 1658, 1603, 1495, 1453, 1373, 1308, 1238, 1109, 1071, 797, 748, 699

**MS (CI):**

*m/z* (rel. Int. in %) = 500 [M<sup>+</sup> + H] (65), 296 (85), 223 (30), 205 (100), 189 (50), 170 (70), 153 (60), 127 (35), 113 (60), 102 (30)

**MS (ESI):**

*m/z* (rel. Int. in %) = 500 [M<sup>+</sup> + H], 433, 409, 296, 206, 188, 118, 105, 102

**HR-MS (EI):**

*m/z* = 499.1506 (berechnet für C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>IN<sub>3</sub>: 499.1485)

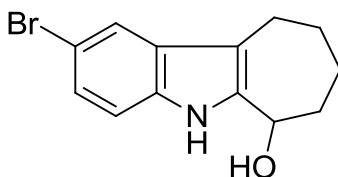
**HPLC-Reinheit:**

56 % (λ = 210 nm)

Kein Peak (λ = 254 nm)



**(±)-2-Brom-7,8,9,10-tetrahydrocyclohepta[b]indol-6(5*H*)-on (181)**



$C_{13}H_{14}BrNO$

$M_r = 280.16 \text{ g/mol}$

500 mg (1.80 mmol) 2-Brom-7,8,9,10-tetrahydrocyclohepta[b]indol-6(5*H*)-on (**61**) wurden in einer Mischung von 5 mL 1,2-Dichlorethan und 5 mL Methanol gelöst und mit 130 mg (3.40 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Nach 5 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung mit 20 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie 15 mL Wasser versetzt und dreimal mit je 15 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat/EDMA 9:1:1) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 330 mg (1.18 mmol / 65 %) oranges Harz

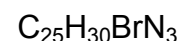
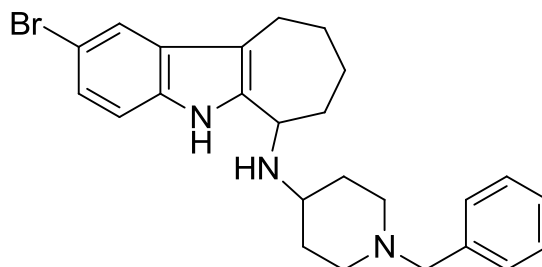
**$^1\text{H-NMR}$**   
**(500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  (ppm) = 9.82 (br s, 1H, NH), 7.57 (d,  $J = 1.9 \text{ Hz}$ , 1H, 1-H), 7.28 (d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 1H, 4-H), 7.12 (dd,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 1.9 Hz, 1H, 3-H), 5.00 – 4.91 (m, 1H, 6-H), 4.78 (br s, 1H, OH), 2.93 – 2.86 (m, 1H, 10-H), 2.62 – 2.53 (m, 1H, 10-H), 2.17 – 2.04 (m, 2H, 7-H, 8-H), 1.93 – 1.85 (m, 1H, 9-H), 1.83 – 1.74 (m, 1H, 7-H), 1.73 – 1.63 (m, 1H, 8-H), 1.60 – 1.50 (m, 1H, 9-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$**   
**(125 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  (ppm) = 142.0 (C-5a), 133.2 (C-4a), 131.1 (C-10b), 123.5 (C-3), 120.8 (C-1), 113.0 (C-4), 112.1 (C-2), 110.6 (C-10a), 69.5 (C-6), 37.2 (C-7), 28.6 (C-9), 26.7 (C-8), 24.7 (C-10).

**IR ( $\text{CHCl}_3$ -Film):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3284, 3020, 2924, 2850, 2685, 2361, 2343, 1637, 1443, 1318, 1281, 1220, 1096, 1051, 1020, 915, 864, 800, 752

<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 282 [ $M^+ + H$ ] (95), 280 (100), 264 (50), 262 (55), 201 (45)
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 281 [ $M^+$ ] (60), 279 (65), 262 (40), 236 (20), 222 (15), 208(20), 182 (55), 167 (30), 143 (20), 129 (25), 72 (100), 58 (50), 52 (25)
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 279.0265 (berechnet für $C_{13}H_{14}BrNO$ : 279.0259)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	63 % ( $\lambda$ = 210 nm) 25 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**(±)-*N'*-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-2-brom-5,6,7,8,9,10-hexahydrocyclohepta[b]indol-6-amin (182)**



$M_r = 452.43 \text{ g/mol}$

306 mg (1.10 mmol) 2-Brom-7,8,9,10-tetrahydrocyclohepta[b]indol-6(5*H*)-on (**61**), 700 mg (3.30 mmol) Natriumtriacetoxoborhydrid und 550 µL (2.70 mmol) 4-Amino-1-benzyl-piperidin wurden in 15 mL 1,2-Dichlorethan gelöst und 0,16 mL Eisessig zugespritzt. Nach 72 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mit 20 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie 15 mL Wasser versetzt und dreimal mit je 15 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat/EDMA 9:1:1) aufgereinigt.

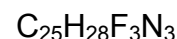
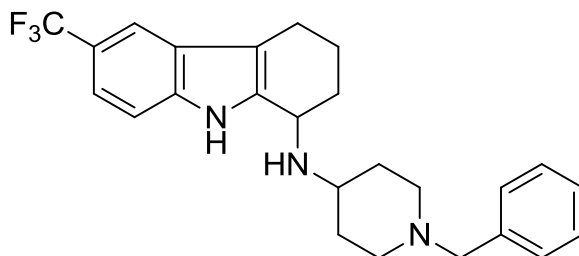
**Ausbeute:** 195 mg (0.431 mmol / 39 %) rotes Harz

**<sup>1</sup>H-NMR**  
**(400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):** δ (ppm) = 9.08 (br s, 1H, 5-H), 7.56 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, 1-H), 7.33 – 7.28 (m, 4H, 2'''-H, 3'''-H, 5'''-H, 6'''-H), 7.27 – 7.20 (m, 1H, 4'''-H), 7.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 4-H), 7.12 (dd, *J* = 8.5 Hz, 1.9 Hz, 1H, 3-H), 3.90 – 3.83 (m, 1H, 6-H), 3.48 (s, 2H, 1''-H), 2.97 – 2.89 (m, 1H, 10-H), 2.84 (t, *J* = 10.3 Hz, 2H, 2'-H, 6'-H), 2.73 – 2.63 (m, 1H, 4'-H), 2.59 – 2.53 (m, 1H, 10-H), 2.18 – 2.10 (m, 2H, 7-H, 8-H), 2.09 – 2.00 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 1.99 – 1.91 (m, 1H, 9-H), 1.89 – 1.79 (m, 2H, 3'-H, 5'-H), 1.70 – 1.60 (m, 1H, 8-H), 1.57 – 1.42 (m, 4H, 7-H, 9-H, 3'-H, 5'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** δ (ppm) = 142.6 (C-5a), 139.5 (C-1'''), 132.2 (C-4a), 131.8

<b>(100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	(C-10b), 129.4 (C-2''', C-6'''), 128.5 (C-3''', C-5'''), 127.2 (C-4'''), 123.2 (C-3), 120.7 (C-1), 112.4 (C-4), 112.1 (C-2), 110.5 (C-10a), 63.3 (C-1''), 55.0 (C-6), 53.9 (C-4'), 52.8 (C-2' oder C-6'), 52.6 (C-2' oder C-6'), 36.1 (C-7), 34.2 (C-3' oder C-5'), 33.5 (C-3' oder C-5'), 29.2 (C-8), 28.7 (C-9), 25.0 (C-10).
<b>IR (CHCl<sub>3</sub>-Film):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3429, 3017, 2924, 2849, 1467, 1311, 1215, 1104, 757, 699, 668
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 454 [M <sup>+</sup> + H] (45), 452 (45), 264 (65), 262 (80), 221 (20), 191 (100), 175 (60), 165 (20), 101 (20)
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 453 (2) [M <sup>+</sup> ], 451 (2), 279 (15), 277 (15), 262 (20), 189 (25), 175 (70), 146 (40), 91 (100), 57 (20)
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 451.1632 (berechnet für C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> BrN <sub>3</sub> : 451.1623)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	93 % ( $\lambda$ = 210 nm) > 99 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**(±)-*N*'-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-6-(trifluormethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-amin (188)**



$$M_r = 427.51 \text{ g/mol}$$

253 mg (1.00 mmol) 6-(Trifluormethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-on (**189**), 11 mg (0.050 mmol) Magnesiumperchlorat und 490  $\mu\text{L}$  (2.40 mmol) 4-Amino-1-benzylpiperidin wurden in 8 mL 1,2-Dichlorethan sowie 4 mL Dichlormethan gelöst und 48 Stunden gerührt. Anschließend wurden 72 mg (1.9 mmol) Natriumborhydrid zugesetzt. Nach weiteren 12 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung mit 20 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie 15 mL Wasser versetzt und dreimal mit je 15 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat/EDMA 9:1:0.5) aufgereinigt. Das fast saubere Produkt wurde in Diethylether im Ultraschallbad gelöst und abgesaugt. Das Filtrat wurde eingeeengt und das erhaltene grüne Harz am Hochvakuum getrocknet.

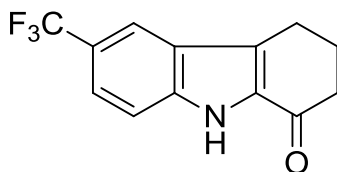
**Ausbeute:** 105 mg (0.246 mmol / 25 %) allmählich erstarrende

**Schmelzpunkt:** 46-48 °C glasige Masse

**<sup>1</sup>H-NMR**  
**(500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 8.77 (br s, 1H, 9-NH), 7.74 (s, 1H, 5-H), 7.39 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H, 8-H), 7.33 – 7.29 (m, 5H, 7-H, 2'''-H, 3'''-H, 5'''-H, 6'''-H), 7.26 – 7.22 (m, 1H, 4'''-H), 4.04 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 1H, 1-H), 3.50 (s, 2H, 1''-H), 2.91 – 2.80 (m, 3H, 2'-H, 4'-H, 6'-H), 2.74 – 2.64 (m, 2H, 4-H), 2.35 – 2.28 (m, 1H, 2-H), 2.13 – 2.02 (m, 4H, 1-NH, 3-H, 2'-H, 6'-H), 1.99 – 1.93 (m, 1H, 3'-H oder 5'-H), 1.83 – 1.75 (m, 1H, 3-H),

	1.75 – 1.69 (m, 1H, 3'-H oder 5'-H), 1.56 – 1.43 (m, 3H, 2-H, 3'-H, 5'-H).
<b><sup>13</sup>C-NMR</b> <b>(100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	δ (ppm) = 139.5 (C-9a), 139.4 (C-1'''), 137.5 (C-8a), 129.4 (C-2''', C-6'''), 128.5 (C-3''', C-5'''), 127.5 (C-4b), 127.3 (C-4'''), 124.8 (CF <sub>3</sub> ), 121.2 (d, <sup>2</sup> J <sub>CF</sub> = 31.4, C-6), 118.1 (d, <sup>3</sup> J <sub>CF</sub> = 3.6, C-7), 116.2 (d, <sup>3</sup> J <sub>CF</sub> = 4.3, C-5), 112.0 (C-4a), 111.3 (C-8), 63.3 (C-1''), 52.7 (C-2' oder C-6'), 52.4 (C-2' oder C-6'), 52.1 (C-4'), 49.7 (C-1), 34.4 (C-3' oder C-5'), 32.9 (C-3' oder C-5'), 31.2 (C-2), 22.3 (C-3), 21.1 (C-4).
<b>IR (CHCl<sub>3</sub>-Film):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3264, 3061, 3029, 2934, 2851, 2805, 2360, 2342, 1670, 1629, 1454, 1326, 1267, 1156, 1108, 1049, 807, 741, 698
<b>MS (CI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %) = 428 [M <sup>+</sup> + H] (35), 408 (10), 238 (50), 219 (75), 191 (100), 175 (50), 146 (10)
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %) = 428 [M <sup>+</sup> ] (2), 253 (20), 238 (15), 189 (20), 175 (60), 146 (50), 91 (100), 83 (20), 70 (10), 55 (10)
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 427.2238 (berechnet für C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> F <sub>3</sub> N <sub>3</sub> : 427.2235)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	93 % (λ = 210 nm) > 99 % (λ = 254 nm)

**6-(Trifluormethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-on (189)**



$C_{13}H_{10}F_3NO$

$M_r = 253.22 \text{ g/mol}$

14.2 mL (112 mmol) 4-(Trifluormethyl)anilin wurden in 225 mL Wasser suspendiert, mit 25 mL konzentrierter Salzsäure versetzt und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Nach Zugabe von 10.8 g (157 mmol) Natriumnitrit wurde 1 Stunde bei 0 °C gerührt, anschließend 7.5 g (125 mmol) Harnstoff zugesetzt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Nach Ende der Gasentwicklung wurde eine auf 0 °C abgekühlte Mischung von 19.7 mL (123 mmol) Ethyl-2-oxocyclohexancarboxylat und 8.70 g (156 mmol) Kaliumhydroxid in 75 mL Wasser, die zuvor 4 Stunden bei 30 °C gerührt worden war, zugegeben. Mit Eisessig wurde anschließend sofort auf einen pH-Wert unter 3 eingestellt und über Wochenende bei Raumtemperatur weiter gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, in 225 mL wasserfreier Ameisensäure aufgenommen und über Nacht bei 80 °C gerührt. Die Ameisensäure wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand in 100 mL Ethylacetat gelöst, mit 100 mL 2 N Natriumhydroxid-Lösung versetzt und dreimal mit je 100 mL Ethylacetat nach Zusatz von 50 mL gesättigter Kochsalz-Lösung extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Methanol/Wasser (1:2) umkristallisiert.

**Ausbeute:** 17.2 g (67.9 mmol / 61 %) graues Pulver

**Schmelzpunkt:** 181-182 °C (Lit.<sup>309</sup>: kein Smp.)

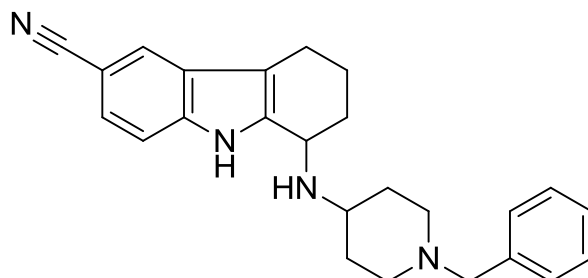
**<sup>1</sup>H-NMR**  
**(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 9.86 (br s, 1H, NH), 7.97 (s, 1H, 5-H), 7.59 – 7.56 (m, 2H, 7-H, 8-H), 3.05 (t,  $J = 6.1 \text{ Hz}$ , 2H, 4-H), 2.73 (t,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ , 2H, 2-H), 2.36 – 2.25 (m, 2H, 3-H).

**<sup>13</sup>C-NMR** δ (ppm) = 191.9 (C=O), 139.1 (C-8a), 132.5 (C-9a), 130.2 (C-4a), 126.2 (CF<sub>3</sub>), 125.1 (C-4b), 123.4 (d,  $^3J_{CF} = 3.3$ , C-

<b>(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):</b>	7), 122.9 (d, $^2J_{\text{CF}} = 32.2$ , C-6), 119.5 (d, $^3J_{\text{CF}} = 4.4$ , C-5), 113.3 (C-8), 38.2 (C-2), 24.8 (C-3), 21.3 (C-4).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3260, 2943, 1649, 1579, 1544, 1482, 1455, 1368, 1327, 1273, 1188, 1154, 1138, 1109, 1083, 1049, 897, 819, 685
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 254 [M <sup>+</sup> + H] (100), 234 (45)
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 253 [M <sup>++</sup> ] (100), 224 (35), 211 (30), 197 (95)
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 253.0715 (berechnet für C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> NO: 253.0715)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	97 % ( $\lambda$ = 210 nm) 98 % ( $\lambda$ = 254 nm)



**(±)-1-[(1-Benzylpiperidin-4-yl)amino]-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-6-carbonitril (**190**)**



$C_{25}H_{28}N_4$

$M_r = 384.52 \text{ g/mol}$

400 mg (1.90 mmol) 1-Oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-6-carbonitril (**193**), 11 mg (0.050 mmol) Magnesiumperchlorat und 785  $\mu\text{L}$  (3.80 mmol) 4-Amino-1-benzylpiperidin wurden in 15 mL einer Mischung von Dichlormethan, Ethanol und Ethylacetat gelöst. Nach 12 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung für 10 Stunden auf 70 °C unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurden 72 mg (1.9 mmol) Natriumborhydrid zugesetzt. Nach weiteren 12 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung mit 20 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie 15 mL Wasser versetzt und dreimal mit je 15 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat/EDMA 9:1:1) aufgereinigt.

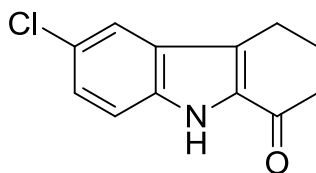
**Ausbeute:** 340 mg (0.884 mmol / 47 %) brauner, klebriger Feststoff

**Schmelzpunkt:** 124-127 °C

**$^1\text{H-NMR}$**   
**(500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 8.80 (br s, 1H, 9-NH), 7.78 (s, 1H, 5-H), 7.35 – 7.31 (m, 6H, 7-H, 8-H, 2'''-H, 3'''-H, 5'''-H, 6'''-H), 7.30 – 7.26 (m, 1H, 4'''-H), 4.02 (t,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ , 1H, 1-H), 3.52 (s, 2H, 1''-H), 2.93 – 2.78 (m, 3H, 2'-H, 4'-H, 6'-H), 2.72 – 2.62 (m, 2H, 4-H), 2.35 – 2.29 (m, 1H, 2-H), 2.12 – 2.04 (m, 4H, 1-NH, 3-H, 2'-H, 6'-H), 1.99 – 1.93 (m, 1H, 3'-H oder 5'-H), 1.83 – 1.75 (m, 1H, 3-H), 1.74 – 1.68 (m, 1H, 3'-H oder 5'-H), 1.56 – 1.46 (m, 3H, 2-H, 3'-H, 5'-H).

<b><math>^{13}\text{C}</math>-NMR</b> <b>(100 MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>):</b>	$\delta$ (ppm) = 140.0 (C-9a), 139.4 (C-1'''), 137.8 (C-8a), 129.4 (C-2''', C-6'''), 128.5 (C-3''', C-5'''), 127.9 (C-4b), 127.2 (C-4'''), 124.5 (C-7), 124.0 (C-5), 121.4 (CN), 112.0 (C-8), 111.9 (C-4a), 102.0 (C-6), 63.4 (C-1''), 52.7 (C-2' oder C-6'), 52.3 (C-2' oder C-6'), 52.1 (C-4'), 49.4 (C-1), 34.4 (C-3' oder C-5'), 31.8 (C-3' oder C-5'), 31.0 (C-2), 22.1 (C-3), 21.0 (C-4).
<b>IR (<math>\text{CHCl}_3</math>-Film):</b>	$\tilde{\nu}$ ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3451, 3018, 2918, 2849, 2807, 2322, 2218, 1619, 1492, 1467, 1365, 1318, 1216, 1171, 755, 699, 667
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 385 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ] (50), 195 (20), 191 (100), 175 (10)
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 384.2313 (berechnet für $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4$ : 384.2314)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	61 % ( $\lambda$ = 210 nm) > 99 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**6-Chlor-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-on (191)**



$C_{12}H_{10}ClNO$

$M_r = 219.67 \text{ g/mol}$

14.4 g (112 mmol) 4-Chloranilin wurden in 225 mL Wasser suspendiert, mit 25 mL konzentrierter Salzsäure versetzt und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Nach Zugabe von 10.8 g (157 mmol) Natriumnitrit wurde 1 Stunde bei 0 °C gerührt, anschließend 7.5 g (125 mmol) Harnstoff zugesetzt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Nach Ende der Gasentwicklung wurde eine auf 0 °C abgekühlte Mischung von 19.7 mL (123 mmol) Ethyl-2-oxocyclohexancarboxylat und 8.70 g (156 mmol) Kaliumhydroxid in 75 mL Wasser, die zuvor 4 Stunden bei 30 °C gerührt worden war, zugegeben. Mit Eisessig wurde anschließend sofort auf einen pH-Wert unter 3 eingestellt und über Wochenende bei Raumtemperatur weiter gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, in 225 mL wasserfreier Ameisensäure aufgenommen und über Nacht bei 80 °C gerührt. Die Ameisensäure wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand in 100 mL Ethylacetat gelöst, mit 100 mL 2 N Natriumhydroxid-Lösung versetzt und dreimal mit je 100 mL Ethylacetat nach Zusatz von 50 mL gesättigter Kochsalz-Lösung extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Methanol/Wasser (1:1) umkristallisiert.

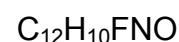
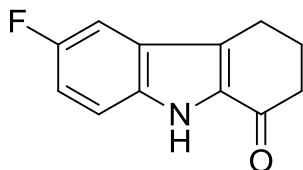
**Ausbeute:** 17.8 g (81.0 mmol / 72 %) graues Pulver

**Schmelzpunkt:** 218-221 °C (Lit.<sup>311</sup>: 218-219 °C)

**$^1\text{H-NMR}$**   
**(400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  (ppm) = 9.48 (br s, 1H, NH), 7.65 (d,  $J = 2.0 \text{ Hz}$ , 1H, 5-H), 7.41 (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 1H, 8-H), 7.31 (dd,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 2.0 Hz, 1H, 7-H), 2.97 (t,  $J = 6.1 \text{ Hz}$ , 2H, 4-H), 2.65 (t,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ , 2H, 2-H), 2.32 – 2.21 (m, 2H, 3-H).

<b><math>^{13}\text{C}</math>-NMR</b> <b>(100 MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>):</b>	$\delta$ (ppm) = 191.9 (C=O), 136.5 (C-8a), 132.8 (C-9a), 129.0 (C-4a), 127.4 (C-7), 127.3 (C-4b), 126.1 (C-6), 121.0 (C-5), 114.2 (C-8), 38.6 (C-2), 25.3 (C-3), 21.6 (C-4).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3265, 2944, 1639, 1539, 1465, 1382, 1321, 1256, 1187, 1087, 1050, 889, 867, 805, 728
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 222 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ] (35), 220 (100)
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 221 [ $\text{M}^{++}$ ] (35), 219 (100), 190 (30), 177 (25), 163 (85), 154 (10), 128 (35), 101 (15), 77 (15), 63 (10), 51 (10)
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 219.0446 (berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClNO}$ : 219.0451)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	> 99 % ( $\lambda$ = 210 nm) > 99 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**6-Fluor-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-1-on (192)**



$$M_r = 203.21 \text{ g/mol}$$

10.7 mL (112 mmol) 4-Fluoranilin wurden in 225 mL Wasser suspendiert, mit 25 mL konzentrierter Salzsäure versetzt und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Nach Zugabe von 10.8 g (157 mmol) Natriumnitrit wurde 1 Stunde bei 0 °C gerührt, anschließend 7.5 g (125 mmol) Harnstoff zugesetzt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Nach Ende der Gasentwicklung wurde eine auf 0 °C abgekühlte Mischung von 19.7 mL (123 mmol) Ethyl-2-oxocyclohexancarboxylat und 8.70 g (156 mmol) Kaliumhydroxid in 75 mL Wasser, die zuvor 4 Stunden bei 30 °C gerührt worden war, zugegeben. Mit Eisessig wurde anschließend sofort auf einen pH-Wert unter 3 eingestellt und über Nacht bei Raumtemperatur weiter gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, in 225 mL wasserfreier Ameisensäure aufgenommen und über Nacht bei 80 °C gerührt. Die Ameisensäure wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand in 100 mL Ethylacetat gelöst, mit 100 mL 2 N Natriumhydroxid-Lösung versetzt und dreimal mit je 100 mL Ethylacetat nach Zusatz von 50 mL gesättigter Kochsalz-Lösung extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand aus Methanol/Wasser (1:1) umkristallisiert.

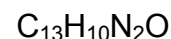
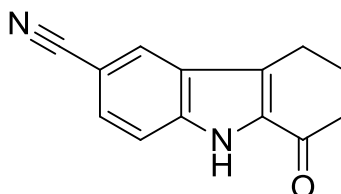
**Ausbeute:** 16.8 g (82.7 mmol / 74 %) graues Pulver

**Schmelzpunkt:** 195-197 °C (Lit.<sup>312</sup>: 205 °C)

**<sup>1</sup>H-NMR**  
**(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 9.49 (br s, 1H, NH), 7.39 (dd, *J* = 9.0 Hz, 4.3 Hz, 1H, 8-H), 7.28 (dd, *J* = 9.0 Hz, 2.5 Hz, 1H, 5-H), 7.13 (td, *J* = 9.0 Hz, 2.5 Hz, 1H, 7-H), 2.97 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, 4-H), 2.67 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, 2-H), 2.32 – 2.24 (m, *J* = 6.3, 2H, 3-H).

<b><math>^{13}\text{C}</math>-NMR</b> <b>(125 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>):</b>	$\delta$ (ppm) = 191.8 (C=O), 157.9 (d, $^1J_{\text{CF}}$ = 236.0, C-6), 134.6 (C-8a), 132.6 (C-9a), 129.3 (d, $^4J_{\text{CF}}$ = 5.2, C-4a), 125.9 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 11.0, C-4b), 116.1 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 26.9, C-7), 113.7 (d, $^3J_{\text{CF}}$ = 9.4, C-8), 105.6 (d, $^2J_{\text{CF}}$ = 23.0, C-5), 38.2 (C-2), 24.9 (C-3), 21.4 (C-4).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3267, 2943, 1644, 1540, 1481, 1328, 1282, 1232, 1191, 1153, 1140, 1116, 902, 865, 811, 735
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 204 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ] (100)
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 203 [ $\text{M}^{++}$ ] (100), 174 (35), 161 (20), 147 (100), 120 (20)
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 203.0745 (berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClNO}$ : 203.0746)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	> 99 % ( $\lambda$ = 210 nm) > 99 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**1-Oxo-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-6-carbonitril (193)**



$$M_r = 210.23 \text{ g/mol}$$

10 g (85 mmol) 4-Aminobenzonitril wurden in 170 mL Wasser suspendiert, mit 22 mL konzentrierter Salzsäure versetzt und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Nach Zugabe von 8.20 g (119 mmol) Natriumnitrit wurde 1 Stunde bei 0 °C gerührt, anschließend 5.7 g (95 mmol) Harnstoff zugesetzt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Nach Ende der Gasentwicklung wurde eine auf 0 °C abgekühlte Mischung von 15 mL (94 mmol) Ethyl-2-oxocyclohexancarboxylat und 6.6 g (119) Kaliumhydroxid in 60 mL Wasser, die zuvor 4 Stunden bei 30°C gerührt wurde, zugegeben. Mit Eisessig wurde anschließend sofort auf einen pH-Wert unter 3 eingestellt und über Nacht bei Raumtemperatur weiter gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abgesaugt, in 170 mL wasserfreier Ameisensäure aufgenommen und über Nacht bei 80 °C gerührt. Die Ameisensäure wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und der Rückstand in 80 mL Ethylacetat gelöst, mit 80 mL 2 N Natriumhydroxid-Lösung versetzt und dreimal mit je 100 mL Ethylacetat nach Zusatz von 50 mL gesättigter Kochsalz-Lösung extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Aufreinigung erfolgte durch Umkristallisation aus Methanol/Chloroform (1:1) und ausgiebigem Waschen des abgesaugten Feststoffs mit Methanol.

**Ausbeute:** 3.30 g (15.7 mmol / 19 %) graues Pulver

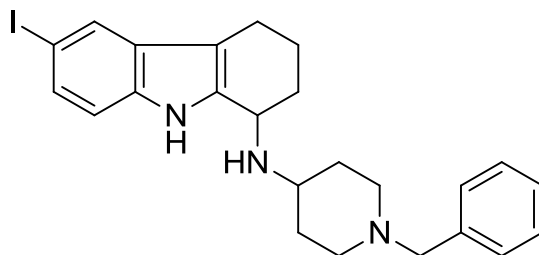
**Schmelzpunkt:** 257-260 °C (Lit.<sup>313</sup>: kein Smp.)

**<sup>1</sup>H-NMR**  
**(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 9.50 (s, 1H, NH), 8.06 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, 5-H), 7.59 (dd, *J* = 8.6 Hz, 1.4 Hz, 1H, 7-H), 7.53 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, 8-H), 3.04 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, 4-H), 2.72 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, 2-H), 2.37 – 2.27 (m, 2H, 3-H).

<b><math>^{13}\text{C}</math>-NMR</b> <b>(100 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>):</b>	$\delta$ (ppm) = 191.5 (C=O), 138.9 (C-8a), 132.8 (C-9a), 129.5 (C-4a), 129.0 (C-7), 127.5 (C-5), 125.8 (C-4b), 119.9 (CN), 113.6 (C-8), 103.9 (C-6), 38.2 (C-2), 24.7 (C-3), 21.2 (C-4).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3254, 2954, 2217, 1644, 1617, 1572, 1545, 1478, 1438, 1329, 1261, 1177, 1137, 904, 821
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 211 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ] (100)
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 210 [ $\text{M}^{+}$ ] (80), 181 (25), 168 (25), 154 (100), 127 (30), 77 (15)
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 210.0798 (berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ : 210.0793)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	90 % ( $\lambda$ = 210 nm) 96 % ( $\lambda$ = 254 nm)



**(±)-*N'*-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-6-iod-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-amin (194)**



$C_{24}H_{28}IN_3$

$M_r = 485.40 \text{ g/mol}$

246 mg (0.791 mmol) 6-Iod-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-on (**22**), 80 mg (0.36 mmol) Magnesiumperchlorat und 392  $\mu\text{L}$  (1.92 mmol) 4-Amino-1-benzyl-piperidin wurden in 1,2-Dichlorethan suspendiert und 48 Stunden gerührt. Anschließend wurden 15 mL Methanol sowie 84 mg (2.2 mmol) Natriumborhydrid zugesetzt. Nach weiteren 5 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung mit 20 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und dreimal mit je 15 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand einer FSC (Dichlormethan/Ethylacetat/EDMA 9:1:0.5) unterzogen. Das fast saubere Produkt wurde in Diethylether im Ultraschallbad gelöst und abgesaugt. Das Filtrat wurde eingeeengt und das erhaltene braune Harz am Hochvakuum getrocknet.

**Ausbeute:** 145 mg (0.299 mmol / 38 %) allmählich erstarrende

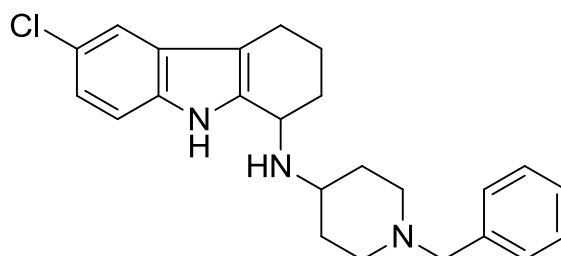
**Schmelzpunkt:** 55-57 °C braune Masse

**$^1\text{H-NMR}$**   
**(500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 8.41 (br s, 1H, 9-NH), 7.77 (d,  $J = 1.6 \text{ Hz}$ , 1H, 5-H), 7.35 (dd,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 1.6 Hz, 1H, 7-H), 7.33 – 7.30 (m, 4H, 2'''-H, 3'''-H, 5'''-H, 6'''-H), 7.27 – 7.23 (m, 1H, 4'''-H), 7.08 (d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 1H, 8-H), 3.98 (t,  $J = 6.7 \text{ Hz}$ , 1H, 1-H), 3.52 (s, 2H, 1''-H), 2.91 – 2.82 (m, 2H, 2'-H, 6'-H), 2.81 – 2.75 (m, 1H, 4'-H), 2.66 – 2.58 (m, 2H, 4-H), 2.31 – 2.24 (m, 1H, 2-H), 2.10 – 1.99 (m, 4H, 1-NH, 3-H, 2'-H, 6'-H), 1.96 – 1.90 (m, 1H, 3'-H oder 5'-H), 1.79 – 1.72 (m, 1H, 3-H), 1.70 – 1.65 (m, 1H, 3'-H oder 5'-H), 1.57 – 1.45

(m, 3H, 2-H, 3'-H, 5'-H).

<b><math>^{13}\text{C}</math>-NMR</b> <b>(125 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>):</b>	$\delta$ (ppm) = 138.4 (C-1'''), 137.8 (C-9a), 134.7 (C-8a), 130.3 (C-4b), 129.5 (C-7), 129.1 (C-2''', C-6'''), 128.2 (C-3''', C-5'''), 127.2 (C-5), 127.0 (C-4'''), 112.7 (C-8), 110.2 (C-4a) 82.3 (C-6), 63.1 (C-1'), 52.2 (C-2' oder C-6'), 52.0 (C-2' oder C-6'), 51.6 (C-4'), 49.2 (C-1), 34.0 (C-3' oder C-5'), 32.4 (C-3' oder C-5'), 31.0 (C-2), 21.8 (C-3), 20.7 (C-4).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3424, 3025, 2924, 2843, 2801, 1628, 1576, 1493, 1452, 1439, 1366, 1341, 1307, 1268, 1236, 1151, 1095, 1073, 1027, 977, 887, 861, 790, 740, 697, 626, 582
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 486 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ] (55), 296 (100), 217 (10), 191 (100), 175 (85), 146 (10)
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 485 [ $\text{M}^{+\bullet}$ ] (2), 311 (40), 296 (15), 190 (20), 175 (85), 146 (50), 91 (100), 70 (15), 56 (10)
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 485.1347 (berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_3$ : 485.1328)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	96 % ( $\lambda$ = 210 nm) > 99 % ( $\lambda$ = 254 nm)

**(±)-*N*<sup>1</sup>-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-6-chlor-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-amin  
(195)**



C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>

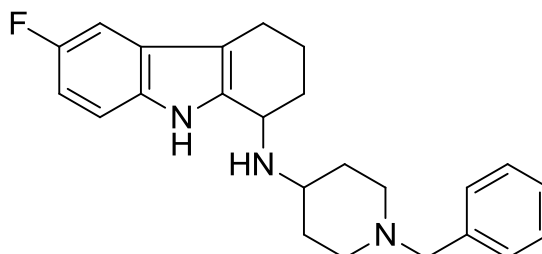
M<sub>r</sub> = 393.95 g/mol

220 mg (1.00 mmol) 6-Chlor-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-on (**191**), 11 mg (0.050 mmol) Magnesiumperchlorat und 490 µL (2.40 mmol) 4-Amino-1-benzyl-piperidin wurden in 8 mL 1,2-Dichlorethan sowie 4 mL Dichlormethan gelöst und 48 Stunden gerührt. Anschließend wurden 72 mg (1.9 mmol) Natriumborhydrid zugesetzt. Nach weiteren 12 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung mit 20 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie 15 mL Wasser versetzt und dreimal mit je 15 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat/EDMA 9:1:0.5) aufgereinigt. Das fast saubere Produkt wurde in Diethylether im Ultraschallbad gelöst und abgesaugt. Das Filtrat wurde eingeeengt und das erhaltene braune Harz am Hochvakuum getrocknet.

<b>Ausbeute:</b>	45 mg (0.11 mmol / 11 %)	allmählich erstarrende glasig-braune Masse
<b>Schmelzpunkt:</b>	46-48 °C	
<b><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	δ (ppm) = 8.53 (s, 1H, 9-NH), 7.39 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H, 5-H), 7.32 – 7.29 (m, 4H, 2'''-H, 3'''-H, 5'''-H, 6'''-H), 7.26 – 7.20 (m, 2H, 8-H, 4'''-H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2.0 Hz, 1H, 7-H), 4.00 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H, 1-H), 3.49 (s, 2H, 1''-H), 2.87 – 2.76 (m, 3H, 2'-H, 4'-H, 6'-H), 2.66 – 2.60 (m, 2H, 4-H), 2.33 – 2.24 (m, 1H, 2-H), 2.12 – 1.98 (m, 4H, 1-NH, 3-H, 2'-H, 6'-H), 1.98 – 1.92 (m, 1H, 3'-H oder 5'-H), 1.76 –	

	1.66 (m, 2H, 3-H, 3'-H oder 5'-H), 1.53 – 1.41 (m, 3H, 2-H, 3'-H, 5'-H).
<b><sup>13</sup>C-NMR</b> <b>(125 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):</b>	δ (ppm) = 139.6 (C-1'''), 139.5 (C-9a), 134.6 (C-8a), 129.6 (C-2''', C-6'''), 129.4 (C-4b), 128.7 (C-3''', C-5'''), 127.4 (C-4'''), 124.8 (C-6), 121.6 (C-7), 118.1 (C-5), 112.3 (C-8), 111.0 (C-4a), 63.5 (C-1''), 52.8 (C-2' oder C-6'), 52.6 (C-2' oder C-6'), 52.2 (C-4'), 49.9 (C-1), 34.7 (C-3' oder C-5'), 33.1 (C-3' oder C-5'), 31.6 (C-2), 22.4 (C-3), 21.3 (C-4).
<b>IR (CHCl<sub>3</sub>-Film):</b>	$\tilde{\nu}$ (cm <sup>-1</sup> ) = 3287, 3061, 3028, 2927, 2850, 2804, 2360, 2341, 1669, 1577, 1493, 1452, 1367, 1311, 1095, 1065, 1028, 793, 741, 698
<b>MS (CI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %) = 396 [M <sup>+</sup> + H] (20), 394 (40), 218 (30), 205 (100), 191 (70), 175 (50), 156 (20), 146 (10)
<b>MS (EI):</b>	<i>m/z</i> (rel. Int. in %) = 394 [M <sup>+</sup> ] (2), 219 (30), 204 (10), 189 (15), 175 (60), 146 (45), 91 (100), 84 (15), 70 (10), 55 (10)
<b>HR-MS (EI):</b>	<i>m/z</i> = 393.1973 (berechnet für C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> ClN <sub>3</sub> : 393.1972)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	90 % (λ = 210 nm) > 99 % (λ = 254 nm)

**(±)-*N*<sup>1</sup>-(1-Benzylpiperidin-4-yl)-6-fluor-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-amin  
(196)**



C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>

M<sub>r</sub> = 377.50 g/mol

203 mg (1.00 mmol) 6-Fluor-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-on (**192**), 11 mg (0.050 mmol) Magnesiumperchlorat und 490 µL (2.40 mmol) 4-Amino-1-benzyl-piperidin wurden in 5 mL 1,2-Dichlorethan sowie 4 mL Methanol gelöst und 48 Stunden gerührt. Anschließend wurden 72 mg (1.9 mmol) Natriumborhydrid zugesetzt. Nach weiteren 12 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung mit 20 mL einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie 15 mL Wasser versetzt und dreimal mit je 15 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand einer FSC (Dichlormethan/Ethylacetat/EDMA 9:1:0.5) unterzogen. Das nicht gänzlich reine Produkt wurde mittels einer weiteren FSC (Aceton/TEA 1:0.1) aufgereinigt.

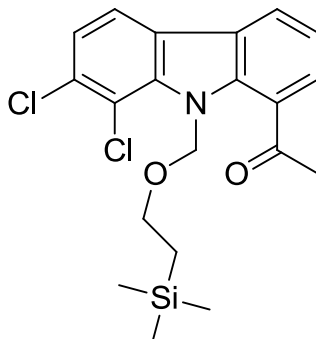
**Ausbeute:** 20 mg (0.053 mmol / 5 %) hellbraunes Harz

**<sup>1</sup>H-NMR**  
**(500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>):** δ (ppm) = 8.60 (br s, 1H, 9-NH), 7.35 – 7.27 (m, 4H, 2'''-H, 3'''-H, 5'''-H, 6'''-H), 7.26 – 7.22 (m, 1H, 4'''-H), 7.20 (dd, *J* = 8.8 Hz, 4.4 Hz, 1H, 8-H), 7.06 (dd, *J* = 9.7 Hz, 2.5 Hz, 1H, 5-H), 6.82 (td, *J* = 9.0 Hz, 2.5 Hz, 1H, 7-H), 4.01 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, 1-H), 3.49 (s, 2H, 1''-H), 2.92 – 2.76 (m, 3H, 2'-H, 4'-H, 6'-H), 2.68 – 2.59 (m, 2H, 4-H), 2.30 – 2.24 (m, 1H, 2-H), 2.09 – 2.01 (m, 4H, 1-NH, 3-H, 2'-H, 6'-H), 1.96 – 1.93 (m, 1H, 3'-H oder 5'-H), 1.84 – 1.73 (m, 1H, 3-H), 1.72 – 1.67 (m, 1H, 3'-H oder 5'-H), 1.55 – 1.40 (m,

3H, 2-H, 3'-H, 5'-H).

<b><math>^{13}\text{C}</math>-NMR</b> <b>(100 MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>):</b>	$\delta$ (ppm) = 157.9 (d, $^1J_{\text{CF}} = 232.5$ , C-6), 139.6 (C-9a), 139.4 (C-1'''), 132.6 (C-8a), 129.4 (C-2''', C-6'''), 128.5 (C-3''', C-5'''), 128.4 (d, $^3J_{\text{CF}} = 9.6$ , C-4b), 127.2 (C-4'''), 111.6 (d, $^3J_{\text{CF}} = 9.7$ , C-8), 111.3 (d, $^4J_{\text{CF}} = 4.6$ , C-4a), 109.3 (d, $^2J_{\text{CF}} = 26.1$ , C-7), 103.3 (d, $^2J_{\text{CF}} = 23.1$ , C-5), 63.3 (C-1''), 52.7 (C-2' oder C-6'), 52.4 (C-2' oder C-6'), 52.0 (C-4'), 49.7 (C-1), 34.4 (C-3' oder C-5'), 32.8 (C-3' oder C-5'), 31.2 (C-2), 22.2 (C-3), 21.2 (C-4).
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3424, 3061, 2928, 2850, 2430, 2361, 2343, 1628, 1585, 1482, 1452, 1366, 1315, 1230, 1170, 1132, 1109, 845, 798, 740, 698, 603
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 378 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ] (50), 233 (10), 219 (10), 203 (10), 191 (60), 188 (100), 175 (30)
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 377 [ $\text{M}^{+\bullet}$ ] (2), 203 (40), 175 (50), 146 (45), 91 (100), 82 (15), 70 (10), 55 (10)
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z = 377.2262$ (berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{FN}_3$ : 377.2267)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	82 % ( $\lambda = 210$ nm) 73 % ( $\lambda = 254$ nm)

**1-{7,8-Dichlor-9-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]-9H-carbazol-1-yl}ethanon  
(199)**



$C_{20}H_{23}Cl_2NO_2Si$

$M_r = 408.39 \text{ g/mol}$

122 mg (0.439 mmol) 1-(7,8-Dichlor-9H-carbazol-1-yl)ethanon (**35**) wurden unter Stickstoff-Atmosphäre in 3 mL wasserfreiem THF gelöst und im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Diese Lösung wurde anschließend einem ebenfalls auf 0 °C gekühlten, 28 mg Natriumhydrid (0.68 mmol, 60 %ig in Mineralöl) enthaltenden Kolben zugespritzt und das Gemisch 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Nach dem Zusetzen von 0.13 mL (0.67 mmol) 2-(Trimethylsilyl)-ethoxymethylchlorid wurde 27 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, die Lösung auf Eiswasser gegossen und dreimal mit je 30 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden jeweils einmal mit 30 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 30 mL gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen und anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der erhaltene Rückstand mittels FSC (Dichlormethan) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 60 mg (0.15 mmol / 34 %) gelber Feststoff

**Schmelzpunkt:** 73-75 °C

<b>Elementaranalyse:</b>	berechnet:	C: 58.82	H: 5.68	N: 3.43
	gefunden:	C: 58.13	H: 5.17	N: 3.37

**$^1\text{H-NMR}$**   
**(400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**  $\delta$  (ppm) = 8.19 (dd,  $J = 7.7 \text{ Hz}, 0.9 \text{ Hz}$ , 1H, 4-H), 7.95 (d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , 1H, 5-H), 7.76 (dd,  $J = 7.6 \text{ Hz}, 0.9 \text{ Hz}$ , 1H, 2-H), 7.43 (d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , 1H, 6-H), 7.38 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1H, 3-H),

6.06 (s, 2H, 1''-H), 2.80 (t,  $J = 8.3$  Hz, 2H, 2''-H), 2.72 (s, 3H, 2'-H), 0.58 (t,  $J = 8.3$  Hz, 2H, 3''-H), -0.24 (s, 9H, 4''-H).

**$^{13}\text{C}$ -NMR**

**(100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ):**

$\delta$  (ppm) = 200.7 (C=O), 139.8 (C-8a), 138.0 (C-9a), 132.1 (C-7), 128.1 (C-1), 127.3 (C-2), 125.7 (C-4a), 125.5 (C-4b), 123.7 (C-4), 123.3 (C-6), 120.9 (C-3), 119.4 (C-5), 116.7 (C-8), 75.1 (C-1'), 65.4 (C-2'), 29.5 (C-2'), 17.9 (C-3'), -1.7 (C-4').

**IR (KBr):**

$\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3436, 2954, 1679, 1585, 1467, 1418, 1248, 1063, 939, 837, 680, 618, 584, 511, 483

**MS (CI):**

$m/z$  (rel. Int. in %) = 410 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ] (2), 354 (5), 352 (30), 350 (35), 294 (10), 292 (70), 290 (100), 243 (10), 105 (55)

**MS (EI):**

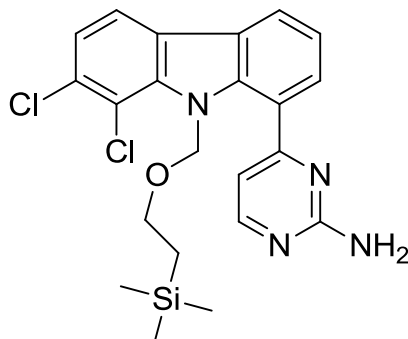
$m/z$  (rel. Int. in %) = 409 [ $\text{M}^{+\cdot}$ ] (2), 407 (2), 353 (2), 351 (10), 349 (10), 338 (5), 336 (25), 334 (30), 291 (10), 276 (15), 73 (100)

**HR-MS (EI):**

$m/z$  = 407.0878 (berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{Si}$ : 407.0875)



**4-{7,8-Dichlor-9-[(2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl]-9H-carbazol-1-yl}pyrimidin-2-amin (200)**



$C_{22}H_{24}Cl_2N_4OSi$

$M_r = 459.44$  g/mol

200 mg (0.490 mmol) 1-(7,8-Dichlor-9-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-9H-carbazol-1-yl)ethanon (**199**) wurden unter Stickstoff-Atmosphäre in 5 mL wasserfreiem DMF gelöst und nach Zugabe von 201  $\mu$ L (0.973 mmol) Bredereck's Reagenz eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Eine Mischung von 263 mg (2.94 mmol) Guanidiniumcarbonat mit 208 mg (1.51 mmol) Kaliumcarbonat wurde zugesetzt dann weitere 18 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung mit 5 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie 5 mL gesättigter Kochsalz-Lösung versetzt und anschließend mit Ethylacetat (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat 1:1) aufgereinigt.

**Ausbeute:** 170 mg (0.370 mmol / 76 %) weißer Feststoff

**Schmelzpunkt:** 166-168 °C

**$^1H$ -NMR**  $\delta$  (ppm) = 8.40 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H, 6'-H), 8.11 (dd,  $J$  = 7.7 Hz, 1.2 Hz, 1H, 4-H), 7.95 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, 5-H), 7.55 (dd,  $J$  = 7.5 Hz, 1.2 Hz, 1H, 2-H), 7.44 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, 6-H), 7.40 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, 3-H), 6.99 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 1H, 5'-H), 5.76 (s, 2H, 1''-H), 2.79 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 2H, 2''-H), 0.51 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 2H, 3''-H), -0.27 (s, 9H, 4''-H).

**(400 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):**

<b><math>^{13}\text{C}</math>-NMR</b> <b>(100 MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>):</b>	$\delta$ (ppm) = 167.5 (C-4'), 163.5 (C-2'), 159.2 (C-6'), 140.6 (C-9a), 139.4 (C-8a), 131.9 (C-7), 129.7 (C-2); 126.5 (C-4b), 125.5 (C-4a), 125.4 (C-1), 123.4 (C-6), 121.8 (C-3, C-4), 119.3 (C-5), 117.4 (C-8), 111.8 (C-5'), 75.7 (C-1''), 65.6 (C-2''), 17.7 (C-3''), -1.7 (C-4'').
<b>IR (KBr):</b>	$\tilde{\nu}$ ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3303, 3163, 2950, 1667, 1566, 1485, 1417, 1247, 1217, 1163, 1074, 860, 831, 787, 750, 661, 492
<b>MS (CI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 463 (3), 461 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ] (15), 459 (25), 431 (5), 402 (15), 357 (10), 345 (5), 343 (65), 341 (100), 219 (10), 130 (10), 117 (10), 105 (60)
<b>MS (ESI):</b>	$m/z$ = 464, 462, 460 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ], 429, 427, 425, 402, 385, 345, 343, 341, 227, 206, 74
<b>MS (EI):</b>	$m/z$ (rel. Int. in %) = 460 [ $\text{M}^{+*}$ ] (2), 458 (1), 432 (5), 401 (5), 389 (5), 387 (30), 385 (40), 361 (5), 359 (20), 357 (45), 342 (15), 330 (25), 73 (100)
<b>HR-MS (EI):</b>	$m/z$ = 458.1095 (berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{OSi}$ : 458.1097)
<b>HPLC-Reinheit:</b>	> 99 % ( $\lambda$ = 210 nm) > 99 % ( $\lambda$ = 254 nm)

### 3. Biologische Testmethoden

#### 3.1. Agar-Diffusionstest

Von den zu testenden Verbindungen werden 1 %ige (m/V) Stammlösungen in DMSO hergestellt. Jeweils 10.0 µl dieser Stammlösungen werden auf Testplättchen (Durchmesser 6 mm, Firma Macherey-Nagel, Düren, Deutschland) aufgetragen, was 100 µg Substanz je Plättchen entspricht. Von den Referenzsubstanzen Tetrazyklin und Clotrimazol werden jeweils 1 %ige (m/V) Stammlösungen in Methanol hergestellt; je 3.0 µl dieser Lösungen werden ebenfalls auf Testplättchen aufgetragen, so dass schließlich 30 µg Referenzsubstanz je Plättchen vorliegen. Die Testplättchen werden vor dem Aufbringen auf die Testplatten 24 Stunden zum Trocknen ausgelegt.

Das Lösungsmittel DMSO wurde aufgrund seiner guten Lösungseigenschaften für alle getesteten Substanzen eingesetzt, obwohl es im Gegensatz zu den üblicherweise im Rahmen des Tests verwendeten Lösungsmitteln Methanol und Ethanol nur sehr schwer verdampfbar ist. Anhand von mit 10.0 µl reinem DMSO präparierten Plättchen als Blindproben kann jedoch gezeigt werden, dass das eingesetzte DMSO keinerlei unerwünschten Einfluss auf das Keimwachstum oder die Struktur des Gelgerüsts hat.

Die Modellkeime wurden von der Deutschen Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ) in Braunschweig bezogen und zunächst nach der jeweils mitgelieferten Vorschrift in einer Flüssigkultur angezüchtet.

Als Nährmedium für den Agar-Diffusionstest kommt bei den Keimen *Escherichia coli*, *Pseudomonas antimicrobia*, *Staphylococcus equorum*, *Streptococcus entericus*, *Yarrowia lipolytica*, *Candida glabrata* und *Hyphopichia burtonii* ein All-Culture Agar (AC-Agar) der Firma Sigma zum Einsatz.

Zur Herstellung der Testplatten werden 35.2 g AC-Agar zusammen mit 20 g Agar, der zur Verfestigung dient, in 1.0 Liter Wasser suspendiert und autoklaviert. Unter sterilen Arbeitsbedingungen werden je 15 ml des noch flüssigen warmen Agars in Petrischalen gefüllt und 30 Minuten stehen gelassen.

Für *Aspergillus niger* dient ein Potato Agar als Nährmedium. Dazu werden 32 g Potato Dextrose Agar und 20 g Agar zur Verfestigung in 1.0 Liter Wasser suspendiert und autoklaviert. Unter sterilen Arbeitsbedingungen werden ebenfalls je 15 ml des

noch flüssigen warmen Agars in Petrischalen gefüllt und 30 Minuten stehen gelassen.

Die erstarrten Agar-Böden werden mit einem in der Flüssigkultur des jeweiligen Keims getränkten Wattestäbchen bestrichen und sofort mit je vier Substanzplättchen sowie den als Blindwert und Referenz präparierten Plättchen belegt.

Anschließend werden die Agarplatten 36 Stunden bei 32.1 °C (für Bakterien) beziehungsweise bei 28.0 °C (für Pilze) inkubiert. Die Durchmesser der Hemmhöfe werden manuell ausgemessen.

Die im Kapitel 4 angegeben Werte für die Testsubstanzen stammen aus Einzelbestimmungen; die Angaben für die Referenzsubstanz Tetrazyklin am neuen Modellkeim *Pseudomonas marginalis* stellen Mittelwerte aus zwei Bestimmungen dar, für den Modellkeim *Pseudomonas antimicrobia* wurden Daten aus 16 Bestimmungen gemittelt. Alle übrigen Referenzangaben stellen Mittelwerte aus 18 Bestimmungen dar. Bei der Auswertung muss ferner berücksichtigt werden, dass die Testsubstanzen in größerer Menge aufgetragen werden als die Referenzen.

Der Test wurde in Anlehnung an DIN 58940-1 durchgeführt.

### **3.2. MTT-Test**

Zur Testung werden Zellen der humanen Leukämie-Zelllinie HL-60 verwendet. Von den zu untersuchenden Substanzen werden jeweils 10 mM Stammlösungen in DMSO hergestellt. Diese werden bis zu zehnmal nacheinander jeweils im Verhältnis 1:1 mit DMSO verdünnt.

Der Nullwert enthält 1 µl DMSO, Kontrollzellen werden weder mit DMSO noch mit Testsubstanz versetzt. Als Positivkontrolle wird eine Lösung des Detergens Triton X-100 in einer Endkonzentration von 1 µg/ml eingesetzt.

In einer Mikrotiterplatte werden je 99 µl einer Suspension von HL-60-Zellen (zirka 9 x 10<sup>5</sup> Zellen je Milliliter) vorgelegt. Nach einer Inkubationszeit von 24 Stunden werden in die jeweiligen wells je 1 µl von der jeweiligen Verdünnung der Testlösung beziehungsweise von reinem DMSO oder von einer Triton X-100-Stammlösung der Konzentration 0.1 mg/ml pipettiert. Die Platte wird anschließend 24 Stunden bei 37 °C und 5 % CO<sub>2</sub> inkubiert.

Jedes Well wird dann mit 10 µl einer MTT-Stammlösung von 5 mg MTT in 1.0 ml Phosphat-gepufferter Salzlösung (PBS) versetzt und weitere zwei Stunden unter den

oben angegebenen Bedingungen inkubiert. Nach Zusatz von je 190 µl DMSO wird eine weitere Stunde gewartet, wobei die Platte gelegentlich gerüttelt wird. Die Quantifizierung des entstandenen Farbstoffs erfolgt photometrisch an einem ELISA-Reader (MRX II Microplate Reader der Firma Dynex, Denkendorf, Deutschland) bei einer Messwellenlänge von  $\lambda = 570 \text{ nm}$ .

Die statistische Auswertung einschließlich der Berechnung der  $IC_{50}$ -Werte erfolgt mit der Software Prism 4 (Firma GraphPad, La Jolla, USA).

## Abkürzungsverzeichnis

Å	Ångström (10 <sup>-10</sup> m)
Abb.	Abbildung
br.	breit
CI	Chemische Ionisation
°C	Grad Celsius
d	Dublett
δ	Chemische Verschiebung in der NMR-Spektroskopie (ppm)
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
EDMA	Ethyldimethylamin
EI	Electron Impact Ionisation
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
et al.	et alii (und andere)
g	Gramm
GC/MS	Gas-Chromatographie gekoppelt mit Massen-Spektrometrie
HR-MS	High Resolution Mass Spectrometry
Hz	Hertz
IC <sub>50</sub>	Konzentration eines Inhibitors, bei der ein halbmaximaler Effekt am Enzym beobachtet werden kann
IR	Infrarot-Spektroskopie
J	Kopplungskonstante in der NMR-Spektroskopie
λ	Wellenlänge
m	Multiplett
M	Molar (Mol je Liter)
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
ml	Milliliter
MS	Massenspektrometrie
MW	Mikrowellen-Bedingungen
m/z	Masse je Ladungseinheit
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl (cm <sup>-1</sup> )
µg	Mikrogramm

µl	Mikroliter
NMR	Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy
ppm	parts per million
q	Quartett
R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
RP	Reversed Phase
s	Singulett
SAR	Struktur-Activity Relationship
sep	Septett
Smp.	Schmelzpunkt
t	Triplett
Tab.	Tabelle
TEA	Triethylamin
THF	Tetrahydrofuran
UV	Ultraviolett

**Literaturverzeichnis**

- 1 Manning, G.; Whyte, D. B.; Martinez, R.; Hunter, T.; Sudarsanam, S. *Science* **2002**, 298, 1912-1934.
- 2 Hanks, S. K.; Hunter, T. *FASEB J.* **1995**, 9, 576-596.
- 3 Winckler, T.; Zündorf, I.; Dingermann, T. *Pharm. Unserer Zeit* **2008**, 37, 370-380.
- 4 Hiltz, N. Dissertation, LMU München, **2011**.
- 5 Johnson, K. W.; Smith, K. A. *J. Biol. Chem.* **1991**, 266, 3402-3407.
- 6 Du, C.; McGuffin, M. E.; Dauwalder, B.; Rabinow, L.; Mattox, W. *Mol. Cell* **1998**, 2, 741-750.
- 7 Prasad, J.; Manley, L. *Mol. Cell. Biol.* **2003**, 23, 4139-4149.
- 8 Bourgeois, C. F.; Lejeune, F.; Stévenin, J. *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.* **2004**, 78, 37-88.
- 9 Matlin, A. J.; Clark, F.; Smith, C. W. J. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2005**, 6, 386-398.
- 10 Black, D. L. *Annu. Rev. Biochem.* **2003**, 72, 291-336.
- 11 Nilsen, T. W.; Graveley, B. R. *Nature* **2010**, 463, 457-463.
- 12 Faustino, N. A.; Cooper, T. A. *Genes Dev.* **2003**, 17, 419-437.
- 13 Venables, J. P. *Cancer Res.* **2004**, 64, 7647-7654.
- 14 Colwill, K.; Pawson, T.; Andrews, B.; Prasad, J.; Manley, J. L.; Bell, J. C.; Duncan, P. I. *EMBO J.* **1996**, 15, 265-275.
- 15 Cuypers, H. T.; Selten, G.; Quint, W.; Zijlstra, M.; Maandag, E. R.; Boelens, W.; van Wezenbeek, P.; Melief, C.; Berns, A. *Cell* **1984**, 37, 141-150.
- 16 Chen, L. S.; Balakrishnan, K.; Gandhi, V. *Biochem. Pharmacol.* **2010**, 80, 1936-1945.
- 17 Allen, J. D.; Berns, A. *Semin. Cancer Biol.* **1996**, 7, 299-306.
- 18 Qian, K. C.; Wang, L.; Hickey, E. R.; Studts, J.; Barringer, K.; Peng, C.; Kronkaitis, A.; Li, J.; White, A.; Mische, S.; Farmer, B. *J. Biol. Chem.* **2005**, 280, 6130-6137.
- 19 Beharry, Z.; Mahajan, S.; Zemskova, M.; Lin, Y.-W.; Tholanikunnel, B. G.; Xia, Z.; Smith, C. D.; Kraft, A. S. *PNAS* **2011**, 108, 528-533.
- 20 Drygin, D.; Haddach, M.; Pierre, F.; Ryckman, D. M. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 8199-8208.



- 21 Shay, K. P.; Wang, Z.; Xing, P.; McKenzie, I. F. C.; Magnuson, N. S. *Mol. Cancer Res.* **2005**, 3, 170-181.
- 22 Amaravadi, R.; Thompson, C. B. *J. Clin. Invest.* **2005**, 115, 2618-2624.
- 23 Wang, Z.; Bhattacharya, N.; Weaver, M.; Petersen, K.; Meyer, M.; Gapter, L.; Magnuson, N. S. *J. Vet. Sci.* **2001**, 2, 167-179.
- 24 Chang, M.; Kanwar, N.; Feng, E.; Siu, A.; Liu, X.; Ma, D.; Jongstra, J. *Mol. Cancer Ther.* **2010**, 9, 2478-2487.
- 25 Zippo, A.; De Robertis, A.; Serafini, R.; Oliviero, S. *Nat. Cell Biol.* **2007**, 9, 932-944.
- 26 Mukaida, N.; Wang, Y.-Y.; Li, Y.-Y. *Cancer Sci.* **2011**, 102, 1437-1442.
- 27 Cottage, C. T.; Bailey, B.; Fischer, K. M.; Avitable, D.; Collins, B.; Tuck, S.; Quijada, P.; Gude, N.; Alvarez, R.; Muraski, J.; Sussman, M. A. *Circ. Res.* **2010**, 106, 891-901.
- 28 Liu, D.; He, M.; Yi, B.; Guo, W.; Que, A.; Zhang, J. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2009**, 41, 2315-2322.
- 29 Alvarado, Y.; Giles, F. J.; Swords, R. T. *Expert Rev. Hematol.* **2012**, 5, 81-96.
- 30 Zhukova, Y. N.; Alekseeva, M. G.; Zakharevich, N. V.; Shtil, A. A.; Danilenko, V. N. *Mol. Biol.* **2011**, 45, 695-703.
- 31 Brault, L.; Gasser, C.; Bracher, F.; Huber, K.; Knapp, S.; Schwaller, J. *Haematol.* **2010**, 95, 1004-1015.
- 32 Nawijn, M. C.; Alendar, A.; Berns, A. *Nat. Rev. Cancer* **2011**, 11, 23-34.
- 33 Swords, R.; Kelly, K.; Carew, J.; Nawrocki, S.; Mahalingam, D.; Sarantopoulos, J.; Bearss, D.; Giles, F. *Curr. Drug Tar.* **2011**, 12, 2059-2066.
- 34 Akué-Gédu, R.; Rossignol, E.; Azzaro, S.; Knapp, S.; Filippakopoulos, P.; Bullock, A. N.; Bain, J.; Cohen, P.; Prudhomme, M.; Anizon, F.; Moreau, P. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 6369-6381.
- 35 Akué-Gédu, R.; Nauton, L.; Théry, V.; Bain, J.; Cohen, P.; Anizon, F.; Moreau, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 6865-6873.
- 36 Hospital, M.-A.; Green, A. S.; Lacombe, C.; Mayeux, P.; Bouscary, D.; Tamburini, J. *Blood* **2012**, 119, 1791-1792.
- 37 Akué-Gédu, R.; Letribot, B.; Letribot, B.; Saugues, E.; Debiton, E.; Anizon, F.; Moreau, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 3807-3809.
- 38 Giraud, F.; Akué-Gédu, R.; Nauton, L.; Candelon, N.; Debiton, E.; Théry, V.; Anizon, F.; Moreau, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 56, 225-236.

- 39 Tsuhako, A. L.; Brown, D. S.; Koltun, E. S.; Aay, N.; Arcalas, A.; Chan, V.; Du, H.; Engst, S.; Franzini, M.; Galan, A.; Huang, P.; Johnston, S.; Kane, B.; Kim, M. H.; Laird, A. D.; Lin, R.; Mock, L.; Ngan, I.; Pack, M.; Stott, G.; Stout, T. J.; Yu, P.; Zaharia, C.; Zhang, W.; Zhou, P.; Nuss, J. M.; Kearney, P. C.; Xu, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 3732-3738.
- 40 Mumenthaler, S. M.; Ng, P. Y. B.; Hodge, A.; Bearss, D.; Berk, G.; Kanekal, S.; Redkar, S.; Taverna, P.; Agus, D. B.; Jain, A. *Mol. Cancer. Ther.* **2009**, 8, 2882-2893.
- 41 Isaac, M.; Siu, A.; Jongstra, J. *Drug Resist. Update.* **2011**, 14, 203-211.
- 42 Strödke, B. Dissertation, LMU München, **2008**.
- 43 Bracher, F.; Hildebrand, D. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 1335-1337.
- 44 Hildebrand, D. Dissertation, Philipps-Universität Marburg, **1994**.
- 45 Omura, S.; Iwai, Y.; Hirano, A.; Nakagawa, A.; Awaya, J.; Tsuchiya, H.; Takahashi, Y.; Masuma, R. *J. Antibiot.* **1977**, 30, 275-281.
- 46 Tamaoki, T.; Nomoto, H.; Takahashi, I.; Kato, Y.; Morimoto, M.; Tomita, F. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1986**, 135, 397-402.
- 47 Kunick, C.; Egert-Schmidt, A.-M. *Pharm. Unserer Zeit* **2008**, 37, 360-368.
- 48 Rüegg, U.; Burgess, G. *Trends Pharmacol. Sci.* **1989**, 10, 218-220.
- 49 Asano, T.; Ikegaki, I.; Satoh, A.; Seto, M.; Sasaka, Y. *Cardiovasc. Drug Rev.* **1998**, 16, 76-87.
- 50 Bogoyevitch, M. A.; Fairlie, D. P. *Drug Discov. Today* **2007**, 12, 622-633.
- 51 Lewis, J. A.; Lebois, E. P.; Lindsley, C. W. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, 12, 269-280.
- 52 Schindler, T.; Bornmann, W.; Pellicena, P.; Miller, W. T.; Clarkson, B.; Kuriyan, J. *Science* **2000**, 289, 1938-1942.
- 53 Jänne, P. A.; Gray, N.; Settleman, J. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2009**, 8, 709-723.
- 54 Mross, K. *Pharm. Unserer Zeit* **2008**, 37, 404-415.
- 55 Lipka, D. B.; Heidel, F.; Huber, C.; Fischer, T. *Pharm. Unserer Zeit* **2008**, 37, 394-403.
- 56 Alzheimer, A. *Allg. Z. Psychiatr. Psych.-Gerichtl. Med.* **1907**, 64, 146-148.
- 57 Alzheimer, A. *Neurologisches Centralblatt* **1906**, 23, 1129-1136.
- 58 Kraepelin, E. *Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. Barth: Leipzig, 1910.
- 59 Maurer, K.; Volk, V.; Gerbaldo, H. *Lancet* **1997**, 349, 1546-1549.

- 60 *Taschenbuch der Arzneibehandlung*; 13. Aufl.; Scholz, H.; Schwabe, U., Hrsg.; Springer: Heidelberg, 2005.
- 61 Wehling, M.: *Klinische Pharmakologie*; Thieme: Stuttgart, 2005.
- 62 Bowen, D. M.; Smith, C. B.; White, P. Davison, A. N. *Brain* **1976**, 99, 459-496.
- 63 Davies, P.; Maloney, A. J. *Lancet* **1976**, 308, 1403.
- 64 Perry, E. K.; Perry, R. H.; Blessed, G.; Tomlinson, B. E. *Lancet* **1977**, 309, 189.
- 65 Kaduszkiewicz, H.; Zimmermann, T.; Beck-Bornholdt, H. P.; van den Bussche, H. *Brit. Med. J.* **2005**, 331, 321-327.
- 66 Mount, C.; Downton, C. *Nat. Med.* **2006**, 12, 780-784.
- 67 Ferri, C. P.; Prince, M.; Brayne, C.; Brodaty, H.; Fratiglioni, L.; Ganguli, M.; Hall, K.; Hasegawa, K.; Hendrie, H.; Huang, Y.; Jorm, A.; Mathers, C.; Menezes, P. R.; Rimmer, E.; Scazufca, M. *Lancet* **2005**, 366, 2112-2117.
- 68 Karren, E.; Mercken, M.; De Strooper, B. *Nat. Rev. Drug Disc.* **2011**, 10, 698-712.
- 69 Melnikova, I. *Nat. Rev. Drug Disc.* **2007**, 6, 341-342.
- 70 Jung, C. K. E.; Fuhrmann, M.; Honarnejad, K.; Van Leuven, F.; Herms, J. *J. Neurochem.* **2011**, 119, 1064-1073.
- 71 De Strooper, B.; Iwatsubo, T.; Wolfe, M. S. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2012**, 2:a006304.
- 72 Hass, M. R.; Sato, C.; Kopan, R.; Zhao, G. *Semin. Cell Dev. Biol.* **2009**, 20, 201-210.
- 73 Levy-Lahad, E.; Wasco, W.; Poorkaj, P.; Romano, D. M.; Oshima, J.; Pettingell, W. H.; Yu, C.; Jondro, P. D.; Schmidt, S. D.; Wang, K.; Crowley, A. C.; Fu, Y.-H.; Guenette, S. Y.; Galas, D.; Nemens, E.; Wijsman, E. M.; Bird, T. D.; Schellenberg, G. D.; Tanzi, R. E. *Science* **1995**, 269, 973-977.
- 74 Goate, A.; Chartier-Harlin, M.-C.; Mullan, M.; Brown, J.; Crawford, F.; Fidani, L.; Giuffra, L.; Haynes, A.; Irving, N.; James, L.; Mant, R.; Newton, P.; Rooke, K.; Roques, P.; Talbot, C.; Pericak-Vance, M.; Roses, A.; Williamson, R.; Rossor, M.; Owen, M.; Hardy, J. *Nature* **1991**, 349, 704-706.
- 75 Sherrington, R.; Rogaev, E. I.; Liang, Y.; Rogaeva, E. A.; Levesque, G.; Ikeda, M.; Chi, H.; Lin, C.; Li, G.; Holman, K.; Tsuda, T.; Mar, L.; Foncin, J.-F.; Bruni, A. C.; Montesi, M. P.; Sorbi, S.; Rainero, I.; Pinessi, L.; Nee, L.; Chumakov, I.; Pollen, D.; Brookes, A.; Sanseau, P.; Polinsky, R. J.; Wasco, W.; Da Silva, H.

- A. R.; Haines, J. L.; Pericak-Vance, M. A.; Tanzi, R. E.; Roses, A. D.; Fraser, P. E.; Rommens, J. M.; St George-Hyslop, P. H. *Nature* **1995**, 375, 754-760.
- 76 LaFerla, F. M.; Green, K. N.; Oddo, S. *Nat. Rev. Neurosci.* **2007**, 8, 499-509.
- 77 [http://www.nia.nih.gov/sites/default/files/02\\_fromapp.jpg](http://www.nia.nih.gov/sites/default/files/02_fromapp.jpg) (Zugriff: 13.11.2012).
- 78 Yuan, J.; Yankner, B. A. *Nature* **2000**, 407, 802-809.
- 79 Small, D. H.; Mok, S. S.; Bornstein, J. C. *Nat. Rev. Neurosci.* **2001**, 2, 595-598.
- 80 Lustbader, J. W.; Cirilli, M.; Lin, C.; Xu, H. W.; Takuma, K.; Wang, N.; Caspersen, C.; Chen, X.; Pollak, S.; Chaney, M.; Trinchese, F.; Liu, S.; Gunn-Moore, F.; Lue, L.-F.; Walker, D. G.; Kuppusamy, P.; Zewier, Z. L.; Arancio, O.; Stern, D.; Yan, S. S.; Wu, H. *Science* **2004**, 304, 448-452.
- 81 Krohn, M.; Lange, C.; Hofrichter, J.; Scheffler, K.; Stenzel, K.; Stenzel, J.; Steffen, J.; Schumacher, T.; Brüning, T.; Plath, A.-S.; Alfen, F.; Schmidt, A.; Winter, F.; Rateitschak, K.; Wree, A.; Gsponer, J.; Walker, L. C.; Pahnke, J. *J. Clin. Invest.* **2011**, 121, 3924-3931.
- 82 <http://de.wikipedia.org/wiki/Tau-Protein> (Zugriff: 13.11.2012).
- 83 [http://www.nia.nih.gov/sites/default/files/progress\\_report\\_pg34low.jpg](http://www.nia.nih.gov/sites/default/files/progress_report_pg34low.jpg) (Zugriff: 13.11.2012).
- 84 Brunden, K. R.; Trojanowski, J. Q.; Lee, V. M.-Y. *Nat. Rev. Drug Disc.* **2009**, 8, 783-793.
- 85 Klafki, H.-W.; Staufenbiel, M.; Kornhuber, J.; Wiltfang, J. *Brain* **2006**, 129, 2840-2855.
- 86 Ittner, L. M.; Götz, J. *Nat. Rev. Neurosci.* **2011**, 12, 67-72.
- 87 LaFerla, F. M. *Nat. Rev. Neurosci.* **2002**, 3, 862-872.
- 88 Bezprozvanny, I.; Mattson, M. P. *Trends Neurosci.* **2008**, 31, 454-463.
- 89 Cheung, K.-H.; Shineman, D.; Müller, M.; Cárdenas, C.; Mei, L.; Yang, J.; Tomita, T.; Iwatsubo, T.; Lee, V. M.-Y.; Foscett, J. K. *Neuron* **2008**, 58, 871-883.
- 90 Etcheberrigaray, R.; Hirashima, N.; Nee, L.; Prince, J.; Govoni, S.; Racchi, M.; Tanzi, R. E.; Alkon, D. L. *Neurobiol. Dis.* **1998**, 5, 37-45.
- 91 Dreses-Werringloer, U.; Lambert, J.-C.; Vingtdeux, V.; Zhao, H.; Vais, H.; Siebert, A.; Jain, A.; Koppel, J.; Rovelet-Lecrux, A.; Hannequin, D.; Pasquier, F.; Galimberti, D.; Scarpini, E.; Mann, D.; Lendon, C.; Campion, D.; Amouyel,

- P.; Davies, P.; Foskett, J. K.; Campagne, F.; Marambaud, P. *Cell* **2008**, 133, 1149-1161.
- 92 Ito, E.; Oka, K.; Etcheberrigaray, R.; Nelson, T. J.; McPhie, D. L.; Tofel-Grehl, B.; Gibson, G. E.; Alkon, D. L. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, 91, 534-538.
- 93 Herms, J.; Schneider, I.; Dewachter, I.; Caluwaerts, N.; Kretzschmar, H.; Van Leuven, F. *J. Biol. Chem.* **2003**, 278, 2484-2489.
- 94 *The Alkaloids, Chemistry and Biology*; Vol. 65; Cordell, G. A., Ed.; Elsevier: Amsterdam, 2008.
- 95 Huber, K.; Schemies, J.; Uciechowska, U.; Wagner, J. M.; Rumpf, T.; Lewrick, F.; Süss, R.; Sippl, W.; Jung, M.; Bracher, F. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 1383-1386.
- 96 Fedorov, O.; Huber, K.; Eisenreich, A.; Filippakopoulos, P.; King, O.; Bullock, A. N.; Szklarczyk, D.; Jensen, L. J.; Fabbro, D.; Trappe, J.; Rauch, U.; Bracher, F.; Knapp, S. *Chem. Biol.* **2011**, 18, 67-76.
- 97 Larsen, L. K.; Moore, R. E.; Patterson, G. M. L. *J. Nat. Prod.* **1994**, 57, 419-421.
- 98 Huber, K.; Brault, L.; Fedorov, O.; Gasser, C.; Filippakopoulos, P.; Bullock, A. N.; Fabbro, D.; Trappe, J.; Schwaller, J.; Knapp, S.; Bracher, F. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 403-413.
- 99 Rapoport, H.; Bowman, D. M. *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 324-327.
- 100 Milstein, D.; Stille, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 3636-3638.
- 101 Ritter, A. Dissertation, LMU München, **2006**.
- 102 Vedejs, E.; Engler, D. A.; Mullins, M. J. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3109-3113.
- 103 Frantz, D. E.; Weaver, D. G.; Carey, J. P.; Kress, M. H.; Dolling, U. H. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4717-4718.
- 104 Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1979**, 866-867.
- 105 Schöllkopf, U.; Hänßle, P. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1972**, 763, 208.
- 106 Puzik, A. Dissertation, LMU München, **2003**.
- 107 Boggs, S. D.; Catalano, J. G.; Gudmundsson, K. S.; Richardson, L. D.; Sebahar, P. R. Patent WO 2005/023245 A1, PCT/US2004/017982, GlaxoSmithKline, **2005**.
- 108 Hünig, S.; Kiessel, M. *Chem. Berichte* **1958**, 91, 380-392.
- 109 Watermann, H. C.; Vivian, D. L. *J. Org. Chem.* **1949**, 14, 289-297.

- 110 Cadogan, J. I. G.; Cameron-Wood, M.; Mackie, R. K.; Searle, R. J. G. *J. Chem. Soc.* **1965**, 4831-4837.
- 111 Smitrovich, J. H.; Davies, I. W. *Org. Lett.* **2004**, 6, 533-535.
- 112 Smith, P. A. S.; Brown, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 2435-2437.
- 113 Smith, P. A. S.; Clegg, J. M.; Hall, J. H. *J. Org. Chem.* **1958**, 23, 524-529.
- 114 Söderberg, B. C. G. *Curr. Org. Chem.* **2000**, 4, 727.
- 115 Iddon, B.; Meth-Cohn, O.; Scriven, E. F. V.; Suschitzky, H.; Gallagher, P. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, 18, 900-917.
- 116 Sundberg, R. J.; Gillespie, D. W.; DeGraff, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 6193-6196.
- 117 Täuber, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 197-201.
- 118 Täuber, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1892**, 25, 128-133.
- 119 Leditschke, H. *Chem. Ber.* **1953**, 86, 522-524.
- 120 Borsche, W.; Witte, A.; Bothe, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1908**, 359, 49-80.
- 121 Robinson, B. *Chem. Rev.* **1963**, 63, 373-401.
- 122 Robinson, B. *Chem. Rev.* **1969**, 69, 227-250.
- 123 Pindur, U.; Erfanian-Abdoust, H. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1681-1689.
- 124 Noland, W. E.; Kuryla, W. C.; Lange, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 6010-6017.
- 125 Noland, W. E.; Wann, S. R. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 4402-4410.
- 126 Eitel, M.; Pindur, U. *Synthesis* **1989**, 364-367.
- 127 Pindur, U.; Eitel, M. *J. Heterocyclic Chem.* **1991**, 28, 951-954.
- 128 Graebe, C.; Ullmann, F. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1896**, 291, 16-17.
- 129 Ullmann, F. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1904**, 332, 82-104.
- 130 Preston, R. W. G.; Tucker, S. H.; Cameron, J. M. L. *J. Chem. Soc.* **1942**, 500-504.
- 131 Nenitzescu, C. D. *Bull. Soc. Chim. Romania* **1929**, 11, 37-43.
- 132 Littell, R.; Morton, G. O.; Allen, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 3740-3746.
- 133 Bernier, J.-L.; Hénichart, J.-P.; Vaccher, C.; Houssin, R. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1493-1496.
- 134 Bucherer, H. T.; Seyde, F. *J. Prakt. Chem.* **1908**, 77, 403-413.
- 135 Seeboth, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, 6, 307-317.
- 136 Japp, F. R.; Maitland, W. *J. Chem. Soc., Trans.* **1903**, 83, 267-276.
- 137 Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2046-2067.

- 138 Muci, A. R.; Buchwald, S. L. *Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 131-209.
- 139 Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5400-5449.
- 140 Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1359-1469.
- 141 Åkermark, B.; Eberson, L.; Jonsson, E.; Pettersson, E. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1365-1367.
- 142 Knölker, H.-J.; O'Sullivan, N. *Tetrahedron* **1994**, 50, 10893-10908.
- 143 Forke, R.; Krah, M. P.; Krause, T.; Schlechtingen, G.; Knölker, H.-J. *Synlett* **2007**, 268-272.
- 144 Krah, M. P.; Jäger, A.; Krause, T.; Knölker, H.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 3215-3219.
- 145 Knölker, H.-J.; Fröhner, W.; Reddy, K. R. *Synthesis* **2002**, 557-564.
- 146 Knölker, H.-J.; Reddy, K. R. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 4303-4427.
- 147 Knölker, H.-J. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 151-157.
- 148 Knölker, H.-J. *Top. Curr. Chem.* **2005**, 244, 115-148.
- 149 Knölker, H.-J.; Goesmann, H.; Hofmann, C. *Synlett* **1996**, 737-740.
- 150 Abramovitch, R. A.; Shapiro, D. *J. Chem. Soc.* **1956**, 4589-4592.
- 151 Shapiro, D.; Abramovitch, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 6690-6691.
- 152 Japp, F. R.; Klingemann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 2942-2944.
- 153 Japp, F. R.; Klingemann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 3284-3286.
- 154 Fischer, E.; Jourdan, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, 16, 2241-2245.
- 155 Sissouma, D.; Maingot, L.; Collet, S.; Guingant, A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8384-8389.
- 156 Benzies, D. W. M.; Jones, R. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1019-1020.
- 157 Bracher, F. *Arch. Pharm.* **1992**, 325, 645-648.
- 158 Gehring, A. P.; Bracher, F. *Synthesis* **2012**, 44, 2441-2447.
- 159 Joshi, B. S.; Kamat, V. N.; Gawad, D. H. *Heterocycles* **1977**, 7, 193-200.
- 160 Bracher, F.; Hildebrand, D. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 1335-1337.
- 161 Dillmann, R. L.; Cardellina, J. H. *J. Nat. Prod.* **1991**, 54, 1056-1061.
- 162 Proska, A.; Uhrin, D.; Sturdikova, M.; Fuska, J. *Acta Biotechnol.* **1990**, 10, 337-340.
- 163 Bracher, F.; Hildebrand, D. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 837-839.
- 164 Puzik, A.; Bracher, F. *J. Heterocyclic Chem.* **2009**, 46, 770-773.

- 165 Bracher, F.; Daab, J. *Synth. Commun.* **1995**, 25, 1557-1562.
- 166 Bracher, F.; Hildebrand, D.; Ernst, L. *Arch. Pharm.* **1994**, 327, 121-122.
- 167 Bracher, F.; Hildebrand, D. *Tetrahedron* **1994**, 50, 12329-12336.
- 168 Meitzner, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, 57, 2327-2328.
- 169 Shizuka, H.; Kato, M.; Ochiai T.; Matsui K.; Morita T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1970**, 43, 67-74.
- 170 Zander, M. *Chem. Ber.* **1981**, 114, 2665-2667.
- 171 Bonesi, S. M.; Erra-Balsells, R. *J. Photochem. Photobiol.* **1991**, 56, 55-72.
- 172 Kappe, T.; Ziegler, E. *Monatsh. Chem.* **1963**, 94, 935-940.
- 173 Dang, H. V.; Stadlbauer, W. *J. Heterocyclic Chem.* **2006**, 43, 65-70.
- 174 Barclay, B. M.; Campbell, N. *J. Chem. Soc.* **1945**, 530-533.
- 175 Baldwin, J. E.; Höfle, G. A.; Lever, O. W. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7125-7127.
- 176 Braun, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 431-451.
- 177 Friesen, R. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1969-2001.
- 178 Salley, J. J. Jr.; Glennon, R. A. *J. Heterocyclic Chem.* **1982**, 19, 545-550.
- 179 Sultani, A.; Dietrich, H.; Richter, F.; Otto, H.-H. *Monatsh. Chem.* **2005**, 136, 1651-1669.
- 180 Hajos, Z. G.; Doebel, K. J.; Goldberg, M. W. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 2527-2533.
- 181 Takeda, K.; Nakane, D.; Takeda, M. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1903-1905.
- 182 Bonikowski, R.; Kula, J.; Bujacz, A.; Wajs, A.; Majzner, W. *Tetrahedron: Asymm.* **2009**, 20, 2583-2588.
- 183 Bauer, E. B. *Synthesis* **2012**, 44, 1131-1151.
- 184 Sheng, R.; Shen, L.; Chen, Y.-Q.; Hu, Y.-Z. *Synth. Commun.* **2009**, 39, 1120-1127.
- 185 Bahadur, G. A.; Bailey, A. S.; Costello, G.; Scott, P. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 2154-2161.
- 186 Pohl, B.; Luchterhandt, T.; Bracher, F. *Synth. Commun.* **2007**, 37, 1273-1280.
- 187 Andersson, C.-M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1502-1505.
- 188 Amin, A.; Hecht, S. S.; Hoffmann, D. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2394-2398.
- 189 Smith, T. H.; Fujiwara, A. N.; Lee, W. W.; Wu, H. Y.; Henry, D. W. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3653-3660.
- 190 Fuchs, B.; Fröhlich, R.; Musso, H. *Chem. Ber.* **1985**, 118, 1968-1982.



- 191 Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Gavazza, F.; Goggiamani, A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 289-291.
- 192 Ballini, R.; Barboni, L.; Bosica, G. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6261-6263.
- 193 Donnelly, J. A.; Farrell, D. F. *Tetrahedron* **1990**, 46, 885-894.
- 194 Wurtz, C. A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1872**, 17, 436-442.
- 195 Wurtz, C. A. *J. Prakt. Chem.* **1872**, 5, 457-464.
- 196 Urbaneja, L. M.; Krause, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4467-4470.
- 197 Appel, R.; Wihler, H.-D. *Chem. Ber.* **1976**, 109, 3446-3449.
- 198 Bartoli, G.; Bosco, M.; Dalpozzo, R.; Giuliani, A.; Marcantoni, E.; Mecozzi, T.; Sambri, L.; Torregiani, E. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 9111-9114.
- 199 Kast, O. Dissertation, LMU München, **2003**.
- 200 Praveen, C.; Perumal, P. T. *Synlett* **2011**, 521-524.
- 201 Sissouma, D.; Collet, S. C.; Guingant, A. Y. *Synlett* **2004**, 2612-2614.
- 202 Organikum, Organisch-chemisches Grundpraktikum, 22. Aufl., Wiley-VCH Verlag GmbH: Weinheim, **2004**.
- 203 Poot, A.J.; van Ameijde, J.; Slijper, M.; van den Berg, A.; Hilhorst, R.; Ruijtenbeek, R.; Rijkers, D. T. S.; Liskamp, R. M. J. *ChemBioChem* **2009**, 10, 2042-2051.
- 204 Casado, A. L.; Espinet, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 8978-8985.
- 205 Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4467-4470.
- 206 King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E.-I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 683-684.
- 207 <http://de.wikipedia.org/wiki/Negishi-Kupplung> (Zugriff: 07.09.2012).
- 208 Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3437-3440.
- 209 Barclay, B. M.; Campbell, N. *J. Chem. Soc.* **1945**, 530-533.
- 210 de Koning, C. B.; Michael, J. P.; Rousseau, A. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1705-1713.
- 211 Keller, M. Dissertation, LMU München, 2010.
- 212 Cannizzaro, S. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1853**, 88, 129-130.
- 213 Laue, T.; Plagens, A.: *Namen- und Schlagwort-Reaktionen der Organischen Chemie*, 3. Aufl., B. G. Teubner: Stuttgart, **1998**.
- 214 Markgraf, J. H.; Dowst, A. A.; Hensley, L. A.; Jakobsche, C. E.; Kaltner, C. J.; Webb, P. J.; Zimmerman, P. W. *Tetrahedron* **2005**, 61, 9102-9110.
- 215 Gómez-Lor, B.; Echavarren, A. M. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2993-2996.

- 216 Ghosh, S.; Datta, D. B.; Datta, I.; Das, T. K. *Tetrahedron* **1989**, 45, 3775-3786.
- 217 Gharagozloo, P.; Miyauchi, M.; Birdsall, B.; Birdsall, N. J. M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1974-1980.
- 218 Gharagozloo, P.; Lazareno, S.; Miyauchi, M.; Popham, A.; Birdsall, N. J. M. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 1259-1274.
- 219 Eberle, M. K.; Shapiro, M. J.; Stucki, R. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4661-4665.
- 220 Mentzel, U. V.; Tanner, D.; Tønder, J. E. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5807-5810.
- 221 Soriano-Agatón, F.; Lagoutte, D.; Poupon, E.; Roblot, F.; Fournet, A.; Gantier, J.-C.; Hocquemiller, R. *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 1581-1587.
- 222 Yeung, K.; Kadow, John F.; Grant-Young, Katharine A. Patent US 2008/097796 A1, PCT/US2008/052573, Bristol-Myers Squibb, **2008**.
- 223 Friedländer, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, 15, 2572-2575.
- 224 Friedländer, P.; Gohring, C. F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, 16, 1833-1839.
- 225 Puzik, A.; Bracher, F. *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, 47, 449-453.
- 226 Breitmaier, E.; Jung, G.: *Organische Chemie – Grundlagen, Stoffklassen, Reaktionen, Konzepte, Molekülstruktur*, 5. Aufl., Georg Thieme Verlag: Stuttgart, **2005**.
- 227 Bracher, F.; Hildebrand, D. *Tetrahedron* **1994**, 50, 12329-12336.
- 228 Brückner, R. *Reaktionsmechanismen*, 3. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag: Heidelberg, **2004**.
- 229 Sykes, P.: *Reaktionsmechanismen der Organischen Chemie - Eine Einführung*, 9. Aufl., VCH: Weinheim, **1988**.
- 230 Kauffmann, T.; Mitschker, A. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 4039-4042.
- 231 Ohashi, M.; Shudo, T.; Nishijima, K.; Notsu, T.; Kikuchi, A.; Yanagibashi, K.; Nishida, H. Patent US 6,197,768 B1, PCT/JP97/01829, Mochida Pharmaceutical Co., Ltd., **2001**.
- 232 Baraznenok, I. L.; Nenaidenko, V. G.; Balenkova, E. S. *Chem. Heterocyclic Comp.* **1997**, 33, 429-434.
- 233 Rosenkranz, H. J.; Botyos, G.; Schmid, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1966**, 159-164.
- 234 Rosenkranz, H. J.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* **1968**, 51, 565-568.
- 235 Honarnejad, K.; Herms, J. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **2012**, 44, 1983-1986.
- 236 Cheung, K.-H.; Shineman, D.; Müller, M.; Cárdenas, C.; Mei, L.; Yang, J.; Tomita, T.; Iwatsubo, T.; Lee, V M.-Y.; Foskett, J. K. *Neuron* **2008**, 58, 871-883.

- 237 Förster, T. *Ann. Physik* **1948**, 437, 55-75.
- 238 Stryer, L. *Ann. Rev. Biochem.* **1978**, 47, 819-846.
- 239 Nagai, T.; Yamada, S.; Tominaga, T.; Ichikawa, M.; Miyawaki, A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, 101, 10554-10559.
- 240 Honarnejad, K.; Daschner, A.; Szybinska, A.; Kuznicki, J.; Herms, J. A FRET-based high-throughput drug screen targeting dysregulated intracellular calcium signaling in Alzheimer's disease, Poster 782, The 10<sup>th</sup> International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Diseases AD/PD 2011, Barcelona, Spanien, 9.-13. März, 2011; Kenes Associations Worldwide: Genf, Schweiz.
- 241 Sommer, A. Dissertation, LMU München, 2008.
- 242 Borch, R. F.; Durst, H. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 3996-3997.
- 243 Borch, R. F.; Bernstein, M. D.; Durst, H. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2897-2904.
- 244 Kim, S.; Oh, C. H.; Ko, J. S.; Ahn, K. H.; Kim, Y. J. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1927-1932.
- 245 Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3849-3862.
- 246 Chakraborti, A. K.; Bhagat, S.; Santosh, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7641-7644.
- 247 Gudmundsson, K. S.; Sebahar, P. R.; Richardson, L. D'A.; Catalano, J. G.; Boggs, S. D.; Spaltenstein, A.; Sethna, P. B.; Brown, K. W.; Harvey, R.; Romines, K. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 3489-3492.
- 248 Chen, J.; Lou, J.; Liu, T.; Wu, R.; Dong, X.; He, Q.; Yang, B.; Hu, Y. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2009**, 342, 165-172.
- 249 Gudmundsson, K. S.; Boggs, S. D.; Sebahar, P. R.; Richardson, L. D'A.; Spaltenstein, A.; Golden, P.; Sethna, P. B.; Brown, K. W.; Moniri, K.; Harvey, R.; Romines, K. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 4110-4114.
- 250 Bachurin, S. O.; Shevtsova, E. P.; Kireeva, E. G.; Oxenkrug, G. F.; Sablin, S. O. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **2003**, 993, 334-344.
- 251 Honarnejad, K.; Daschner, A.; Gehring, A.; Kuznicki, J.; Bracher, F.; Herms, J. Identification of a novel class of multifunctional drugs for treatment of Alzheimer's disease, Poster B2, BioVaria 2012, München, Deutschland, 15. Mai, 2012; Ascenion GmbH: München, Deutschland.
- 252 Mattson, M. P.; Gleichmann, M.; Cheng, A. *Neuron* **2008**, 60, 748-766.

- 253 Bachurin, S.; Bukatina, E.; Lermontova, N.; Tkachenko, S.; Afanasiev, A.; Grigoriev, V.; Grigorieva, I.; Ivanov, Y.; Sablin, S.; Zefirov, N. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2006**, 939, 425-435.
- 254 Doody, R. S.; Gavrilova, S. I.; Sano, M.; Thomas, R. G.; Aisen, P. S.; Bachurin, S. O.; Seely, L.; Hung, D. *Lancet* **2008**, 372, 207-215.
- 255 Schaffhauser, H.; Mathiasen, J. R.; DiCamillo, A.; Huffman, M. J.; Lu, L. D.; McKenna, B. A.; Qian, J.; Marino, M. J. *Biochem. Pharmacol.* **2009**, 78, 1035-1042.
- 256 Steele, J. W.; Kim, S. H.; Cirrito, J. R.; Verges, D. K.; Restivo, J. L.; Westaway, D.; Fraser, P.; Hyslop, P. St G.; Sano, M.; Bezprozvanny, I.; Ehrlich, M. E.; Holtzman, D. M.; Gandy, S. *Mol. Neurodegener.* [online] **2009**, 4, 51 <http://www.molecularneurodegeneration.com/content/4/1/51> (Zugriff: 09.10.2012).
- 257 Kavitha, C.; Prasad, K. J. R. *Heterocycl. Comm.* **1999**, 5, 481-488.
- 258 Gudmundsson, K. Patent WO 2006/121467 A2, PCT/US2005/041091, GlaxoSmithKline, **2006**.
- 259 Rawson, T. E.; R  th, M.; Blackwood, E.; Burdick, D.; Corson, L.; Dotson, J.; Drummond, J.; Fields, C.; Georges, G. J.; Goller, B.; Halladay, J.; Hunsaker, T.; Kleinheinz, T.; Krell, H.-W.; Li, J.; Liang, J.; Limberg, A.; McNutt, A.; Moffat, J.; Philips, G.; Ran, Y.; Safina, B.; Ultsch, M.; Walker, L.; Wiesmann, C.; Zhang, B.; Zhou, A.; Zhu, B.-Y.; R  ger, P.; Cochran, A. G. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 4465-4475.
- 260 Döbele, M.; Wiehn, M S.; Br  se, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 11533-11535.
- 261 Furuta, S.; Kuroboshi, M.; Hiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, 72, 805-819.
- 262 Shimizu, M.; Hiyama, T. *Angew. Chem.* **2005**, 117, 218-234.
- 263 Morimoto, H.; Tsubogo, T.; Litvinas, N. D. Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3793-3798.
- 264 Tsuda, T.; Hashimoto, T.; Saegusa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 658-659.
- 265 Fujikawa, K.; Fujioka, Y.; Kobayashi, A.; Amii, H. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5560-5563.
- 266 Rosenmund, K. W.; Struck, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1919**, 52, 1749-1756.
- 267 v. Braun, J.; Manz, G. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1931**, 488, 111-126.

- 268 Koelsch, C. F.; Whitney, A. G. *J. Org. Chem.* **1941**, 6, 795-803.
- 269 Lennox, W. J.; Qi, H.; Lee, D.-H.; Choi, S.; Moon, Y.-C. Patent WO 2006/065480 A2, PCT/US2005/042483, PTC Therapeutics, Inc., **2006**.
- 270 Anderson, B. A.; Bell, E. C.; Ginah, F. O.; Harn, N. K.; Pagh, L. M.; Wepsiec, J. P. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8224-8228.
- 271 Zhang, D.; Sun, H.; Zhang, L.; Zhou, Y.; Li, C.; Jiang, H.; Chen, K.; Liu, H. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2909-2911.
- 272 Cai, L.; Liu, X.; Tao, X.; Shen, D. *Synth. Commun.* **2004**, 34, 1215-1221.
- 273 Stazi, F.; Palmisano, G.; Turconi, M.; Santagostino, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1815-1818.
- 274 Eun, Y.-J.; Foss, M. H.; Kiekebusch, D.; Pauw, D. A.; Westler, W. M.; Thanbichler, M.; Weibel, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 11322-11325.
- 275 Mosmann, T. *J. Immunol. Methods* **1983**, 65, 55-63.
- 276 Fedorov, O.; Marsden, B.; Pogacic, V.; Rellos, P.; Muller, S.; Bullock, A. N.; Schwaller, J.; Sundstrom, M.; Knapp, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, 104, 20523-20528.
- 277 Vedadi, M.; Niesen, F. H.; Allali-Hassani, A.; Fedorov, O. Y.; Finerty, P. J.; Wasney, G. A.; Yeung, R.; Arrowsmith, C.; Ball, L. J.; Berglund, H.; Hui, R.; Marsden, B. D.; Nordlund, P.; Sundstrom, M.; Weigelt, J.; Edwards, A. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, 103, 15835-15840.
- 278 Bullock, A. N.; Debreczeni, J. E.; Fedorov, O. Y.; Nelson, A.; Marsen, B. D.; Knapp, S. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 7604-7614.
- 279 Matulis, D.; Kranz, J. K.; Salemme, F. R.; Todd, M. J. *Biochemistry* **2005**, 44, 5258-5266.
- 280 Daschner, A.; Honarnejad, K.; Gehring, A.; Kuznicki, J.; Bracher, F.; Herms, J. A novel multifactorial drug candidate for Alzheimer's disease: High-throughput-screening, identification and efficacy characterization, Poster 114, MipTec 2012, Basel, Schweiz, 24.-27. September, 2012; Congrex Switzerland: Basel, Schweiz.
- 281 Ehrenberg, B.; Montana, V.; Wei, M. D.; Wuskell, J. P.; Loew, L. M. *Biophys. J.* **1988**, 53, 785-794.
- 282 Smith, J. C. *Biochim. Biophys. Acta* **1990**, 1016, 1-28.
- 283 Scaduto, R. C.; Grotyohann, L. W. *Biophys. J.* **1999**, 76, 469-477.

- 284 Wong, A.; Cortopassi, G. A. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2002**, 298, 750-754.
- 285 Hsiao, K.; Chapman, P.; Nilsen, S.; Eckman, C.; Harigaya, Y.; Younkin, S.; Yang, F.; Cole, G. *Science* **1996**, 274, 99-102.
- 286 Irizarry, M. C.; McNamara, M.; Fedorchak, K.; Hsiao, K.; Hyman, B. T. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **1997**, 56, 965-973.
- 287 Lu, Q.; Ding, K.; Frosch, M. P.; Jones, S.; Wolfe, M.; Xia, W.; Lanford, G. W. *J. Alzheimers Dis.* **2010**, 22, 235-245.
- 288 Honarnejad, K.; Daschner, A.; Gehring, A.; Kuznicki, J.; Bracher, F.; Herms, J. Patent Appl. No. EP12160864.0, Patent No. 2117, Ludwig-Maximilians-Universität München, **2012**.
- 289 Costa, E. V.; Pinheiro, M. L. B.; Xavier, C. M.; Silva, J. R. A.; Amaral, A. C. F.; Souza, A. D. L.; Barison, A. Campos, F. R.; Ferreira, A. G.; Machado, G. M. C.; Leon, L. L. P. *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 292-294.
- 290 Queiroz, E. F.; Roblot, F.; Cavé, A.; Paulo, M. Q.; Fournet, A. *J. Nat. Prod.* **1996**, 59, 438-440.
- 291 Jaramillo, M. C.; Arango, G. L.; González, M. C.; Robledo, S. M.; Velez, I. D. *Phytochemistry* **2000**, 71, 138-186.
- 292 Montenegro, H.; Gutiérrez, M.; Romero, L. I.; Ortega-Barria, E.; Capson, T. L.; Rios, L. C. *Planta Med.* **2003**, 69, 677-679.
- 293 Akendengue, B.; Roblot, F.; Loiseau, P. M.; Bories, C.; Ngou-Milama, E.; Laurens, A.; Hocquemiller, R. *Phytochemistry* **2002**, 59, 885-888.
- 294 Sahpaz, S.; Bories, C.; Cortes, D.; Hocquemiller, R.; Laurens, A.; Cavé, A. *Planta Med.* **1994**, 60, 538-540.
- 295 Nkunya, M. H. H.; Waibel, R.; Achenbach, H. *Phytochemistry* **1993**, 34, 853-856.
- 296 Boyom, F. F.; Ngouana, V.; Zollo, P. H. A.; Menut, C.; Bessiere, J., M.; Gut, J.; Rosenthal, P. J. *Phytochemistry* **2003**, 64, 1269-1275.
- 297 Makler, M. T.; Ries, J. M.; Williams, J. A.; Bancroft, J. E.; Piper, R. C.; Gibbins, B. L.; Hinrichs, D. J. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **1993**, 48, 739-741.
- 298 Aminake, M. N.; Schoof, S.; Sologub, L.; Leubner, M.; Kirschner, M.; Arndt, H.-D.; Pradel, G. *Antimicrob. Agents Ch.* **2011**, 1338-1348.
- 299 Noedl, H.; Wongsrichanalai, C.; Wernsdorfer, W. H. *Trends Parasitol.* **2003**, 19, 175-181.

- 300 Agarwal, S.; Kern, S.; Halbert, J.; Przyborski, J. M.; Baumeister, S.; Dandekar, T.; Doerig, C.; Pradel, G. *J. Cell. Biochem.* **2011**, 112, 1295-1310.
- 301 Röhrich, C. R.; Ngwa, C. J.; Wiesner, J.; Schmidtberg, H.; Degenkolb, T.; Kollewe, C.; Fischer, R.; Pradel, G.; Vilcinskis, A. *Biol. Lett.* **2012**, 8, 308-311.
- 302 Kent, A. *J. Chem. Soc.* **1935**, 976-978.
- 303 Bahadur, G. A.; Bailey, A. S.; Costello, G.; Scott, P. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 2154-2161.
- 304 Mears, A. J.; Oakeshott, S. H.; Plant, S. G. P. *J. Chem. Soc.* **1934**, 272-276.
- 305 Zander, M. *Chem. Ber.* **1981**, 114, 2665-2667.
- 306 Tsuno, Y.; Sawada, M.; Fujii, T.; Tairaka, Y.; Yukawa, Y. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1975**, 48, 3356-3366.
- 307 Plant, S. G. P.; Tomlinson, M. L. *J. Chem. Soc.* **1931**, 3324-3337.
- 308 Sergeev, A. G.; Artamkina, G. A.; Velezheva, V. S.; Fedorova, I. N.; Beletskaya, I. P. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, 41, 860-874.
- 309 Boggs, S. D.; Gudmundsson, K. S.; Richardson, L. D'A.; Sebahar, P. R. Patent WO 2004/110999 A1, PCT/US2004/017660, Smithkline Beecham, **2004**.
- 310 Mannich, C.; Dannehl, M. *Chem. Ber.* **1938**, 71, 1899-1901.
- 311 Gazengel, J.-M.; Lancelot, J.-C.; Rault, S.; Robba, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, 27, 1947-1951.
- 312 Shoeb, A.; Anwer, F.; Kapil, R. S.; Popli, S. P.; Dua, P. R.; Dhawan, B. N. *J. Med. Chem.* **1973**, 16, 425-427.
- 313 Miller, C. P.; Bhakat, P.; Muthukaman, N.; Lyttle, C. R.; Shomali, M.; Gallacher, K.; Slocum, C.; Hattersley, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 7516-7520.
- 314 Gudmundsson, K. Patent US 2009/0170923 A1, PCT/US05/41090, GlaxoSmithKline, **2009**.
- 315 Brown, R. F. C.; Choi, N.; Coulston, K. J.; Eastwood, F. W.; Ercole, F.; Horvath, J. M.; Mattinson, M.; Mulder, R. J.; Ooi, H. C. *Liebigs Ann.* **1997**, 1931-1940.

## Lebenslauf

### Persönliche Angaben

Name: André Philipe Gehring  
Geburtsdatum: 17.09.1981  
Geburtsort: Bad Kreuznach

### Ausbildung

04/2005 – 04/2009 Studium der Pharmazie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
05/2009 – 10/2009 Pharmazie-Praktikant, Hirsch Apotheke, Frankfurt/Main  
11/2009 – 04/2009 Pharmazie-Praktikant, Arbeitskreis Prof. Dr. F. Bracher, Department Pharmazie, Ludwig-Maximilians-Universität München  
05/2010 Pharmazeutische Prüfung (Gesamtnote 1,52), Approbation als Apotheker  
05/2010 – 02/2013 Promotionsstudium, Arbeitskreis Prof. Dr. F. Bracher, Department Pharmazie, Ludwig-Maximilians-Universität München  
seit 07/2010 Weiterbildung zum Fachapotheker für Pharmazeutische Analytik

### Publikationen / Patente / Tagungsbeiträge

01/2012 Gehring, A. Monographie Oseltamivirphosphat. In *Kommentar zum Europäischen Arzneibuch*; 40. Akt.-lfg.; Bracher, F.; Heisig, P.; Langguth, P.; Mutschler, E.; Rücker, G.; Scriba, G.; Stahl-Biskup, E.; Troschütz, R., Ed.; Govi-Verlag: Eschborn, 2012.  
03/2012 Honarnejad, K.; Daschner, A.; Gehring, A.; Kuznicki, J.; Bracher, F.; Herms, J. Patent Appl. No. EP12160864.0, Patent No. 2117, Ludwig-Maximilians-Universität München, **2012**.



- 05/2012 Honarnejad, K.; Daschner, A.; Gehring, A.; Kuznicki, J.; Bracher, F.; Herms, J. Identification of a novel class of multifunctional drugs for treatment of Alzheimer's disease, Poster B2, BioVaria 2012, München, Deutschland, 15. Mai, 2012; Ascenion GmbH: München, Deutschland.
- 08/2012 Gehring, A. P.; Bracher, F. *Synthesis* **2012**, 44, 2441-2447.
- 09/2012 Daschner, A.; Honarnejad, K.; Gehring, A.; Kuznicki, J.; Bracher, F.; Herms, J. A novel multifactorial drug candidate for Alzheimer's disease: High-throughput-screening, identification and efficacy characterization, Poster 114, MipTec 2012, Basel, Schweiz, 24.-27. September, 2012; Congrex Switzerland: Basel, Schweiz.
- 12/2012 Gehring, A. Monographie Rizatriptanbenzoat. In *Kommentar zum Europäischen Arzneibuch*; 42. Akt.-lfg.; Bracher, F.; Heisig, P.; Langguth, P.; Mutschler, E.; Rücker, G.; Scriba, G.; Stahl-Biskup, E.; Troschütz, R., Ed.; Govi-Verlag: Eschborn, 2012.
- 01/2013 Honarnejad, K.; Daschner, A.; Gehring, A.; Bracher, F.; Kuznicki, J.; Herms, J. Development and implementation of a high-throughput FRET-based calcium imaging assay for Alzheimer's disease drug screening, MP 041, SLAS 2013, Orlando, Florida, USA, 12.-16. Januar, 2013; Society for Laboratory Automation and Screening: St. Charles, Illinois, USA.